



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 471**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4439 (2006.01) **A61K 31/4725** (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01) **A61P 1/00** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) **C07D 413/04** (2006.01)
C07D 211/16 (2006.01) **C07D 405/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03719805 .8**
96 Fecha de presentación : **17.04.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1499313**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.01.2005**

54 Título: **Derivados heterocíclicos como moduladores del receptor opioide.**

30 Prioridad: **29.04.2002 US 376406 P**
26.03.2003 US 400006

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.10.2011

73 Titular/es: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**
Turnhoutseweg 30
B2340 Beerse, BE

72 Inventor/es: **Breslin, Henry J.;**
He, Wei y
Kavash, Robert W.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 366 471 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados heterocíclicos como moduladores del receptor opioide

Campo de la invención

La presente invención se dirige a nuevos moduladores de receptores opioides de fórmula (I). La invención se refiere adicionalmente a procedimientos para preparar dichos compuestos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en el tratamiento de trastornos modulados por opioides.

Antecedentes de la invención

Los receptores opioides se identificaron a mediados de los años 1970 y se clasificaron rápidamente en tres subgrupos de receptores (μ , δ y κ). Más recientemente los tres tipos de receptores originales se habían dividido adicionalmente en subtipos. También se sabe que esta familia de receptores opioides son miembros de la superfamilia de receptores acoplados a proteína G (GPCR). Fisiológicamente es más relevante el hecho bien establecido de que los receptores opioides se encuentran a través del sistema nervioso central y periférico de muchas especies de mamíferos, incluyendo seres humanos, y que la modulación de los receptores respectivos puede provocar numerosos efectos biológicos aunque diferentes, tanto deseables como no deseables (D.S. Fries, "Analgesics", in Principles of Medicinal Chemistry, 4ª ed.; W.O. Foye, T.L. Lemke, and D. A. Williams, Eds.; Williams and Wilkins: Baltimore, Md., 1995; páginas 247-269; J.V. Aldrich, "Analgesics", Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5ª edición, volumen 3: Therapeutic Agents, John Wiley & Sons, Inc., 1996, páginas 321-441). En la bibliografía más actual, se ha descrito la probabilidad de heterodimerización de las subclases de receptores opioides, con respuestas fisiológicas respectivas aun no determinadas (Pierre J.M. Riviere and Jean-Louis Junien, "Opioid receptors: Targets for new gastrointestinal drug development", Drug Development 2000, páginas 203-238).

Un par de efectos biológicos identificados para los moduladores opioides ha conducido a muchos agentes medicinales útiles. Los moduladores más significativos son los muchos agonistas opioides mu de acción central comercializados como agentes analgésicos para atenuar el dolor (por ejemplo morfina), así como agonistas mu de acción periférica para regular la motilidad (por ejemplo, loperamida). Actualmente, estudios clínicos constantes evalúan la utilidad medicinal de moduladores selectivos δ , μ y κ , así como de compuestos que poseen modulación de subtipo combinada. Se contempla que dichas exploraciones puedan conducir a agentes con nuevas utilidades o a agentes con efectos secundarios adversos minimizados con respecto a los actuales agentes disponibles (los ejemplos de efectos secundarios para la morfina incluyen estreñimiento, depresión respiratoria y posible adicción). Algunas nuevas áreas GI en las que actualmente se evalúan moduladores opioides selectivos o mixtos incluyen posible tratamiento para diversos síntomas diarreicos, trastornos de motilidad (íleo postoperatorio, estreñimiento) y dolor visceral (dolor postoperatorio, síndrome del intestino irritable y trastornos inflamatorios intestinales) (Pierre J. M. Riviere and Jean-Louis Junien, "Opioid receptors: Targets for new gastrointestinal drug development" Drug Development, 2000, págs. 203-238).

Aproximadamente al mismo tiempo se identificaron receptores opioides, las encefalinas se identificaron como un conjunto de ligandos opioides endógenos (D.S. Fries, "Analgesics", in Principles of Medicinal Chemistry, 4ª ed.; W.O. Foye; T.L. Lemke, and D.A. Williams, Eds.; Williams and Wilkins: Baltimore, Md., 1995; págs. 247-269). Schiller descubrió que el truncamiento de encefalinas pentapeptídicas originales a dipéptidos simplificados producía una serie de compuestos que conservaban la actividad opioide (Schiller, P. WO 96/06855). Sin embargo, un posible inconveniente indicado para dichos compuestos es su posible inestabilidad intrínseca (P.W. Schiller y col., Int. J. Pept. Protein Res. 1993, 41 (3), págs. 313-316).

Más recientemente, se describió una serie de pseudopéptidos opioides que contenían núcleos heteroaromáticos o heteroalifáticos, sin embargo esta serie se describió mostrando un perfil funcional diferente al descrito en los trabajos de Schiller (L.H. Lazarus y col., Peptides 2000, 21, págs. 1663-1671).

Más recientemente todavía, Wentland y col publicaron trabajos sobre estructuras relacionadas con morfina en los que se prepararon derivados de carboxamida, morfina y sus análogos (M.P. Wentland y col., Biorg. Med. Chem. Letters 2001, 11, págs. 171-1721; M.P. Wentland y col., Biorg. Med. Chem. Letters 2001, 11, págs. 623-62). Wentland descubrió que la sustitución del resto fenol de las estructuras relacionadas con morfina con una carboxamida primaria conducía en cualquier parte desde las mismas actividades hasta actividades 40 veces reducidas, dependiendo del receptor opioide y de la carboxamida. También reveló que cualquiera de las sustituciones N adicionales en la carboxamida disminuía significativamente la actividad de unión deseada.

En Peptides, 2000 21(11), 1663-1671, Balboni y col., describen pseudopéptidos opioides que contienen núcleos heteroaromáticos o heteroalifáticos. Balboni y col., (J. Med. Chem., 2002, 45(3), 713-720) también describen análogos del ácido 2',6'-dimetil-l-tirosina (Dmt)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (Tic) que tienen actividad como agonistas de receptores δ -opioides y también compuestos bifuncionales con afinidades para receptores δ y μ -opioides.

Salvadori y col.,(J. Med. Chem., 1997, 40 (19), 3100-3108) describen derivados N-terminales metilados del antagonista δ opioide H-Dmt-Tic-OH (ácido 2',6'-dimetil-1-tirosil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico) que

tienen actividad antagonista δ opioide.

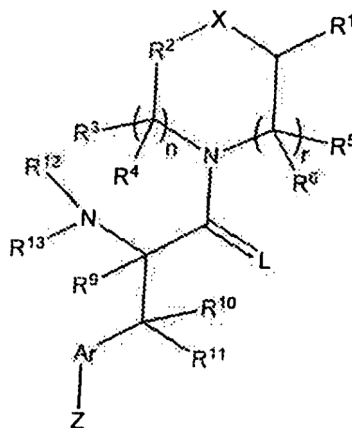
Los compuestos de la presente invención no se han descrito previamente y se cree que proporcionan ventajas sobre compuestos relacionados proporcionando perfiles farmacológicos mejorados.

5 Se espera que los moduladores, antagonistas o agonistas de receptores opioides puedan ser útiles en el tratamiento y prevención de diversas patologías en mamíferos, por ejemplo dolor y trastornos gastrointestinales tales como síndromes diarreicos, trastornos de motilidad que incluyen íleo postoperatorio y estreñimiento y dolor visceral que incluye dolor postoperatorio, síndrome del intestino irritable y trastornos inflamatorios intestinales

10 Es un objeto de la presente invención proporcionar moduladores de receptores opioides. Otro objeto adicional de la invención es proporcionar agonistas de receptores opioides y antagonistas de receptores opioides. Es un objeto de la presente invención proporcionar ligandos de receptores opioides que son selectivos para cada tipo de receptor opioide, mu, delta y kappa. Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar ligandos de receptores opioides que modulen dos o tres tipos de receptores opioides, mu, delta y kappa, simultáneamente. Es un objeto de la invención proporcionar determinados compuestos inmediatos que sean también útiles como intermedios para preparar nuevos moduladores de receptores opioides. También es un objeto de la invención proporcionar un procedimiento de tratamiento o mejora de una afección mediada por un receptor opioide. Y, es un objeto de la invención proporcionar una composición farmacéutica útil que comprenda un compuesto de la presente invención útil como un modulador de receptores opioides.

Sumario de la Invención

La presente invención proporciona moduladores del receptor opioide de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

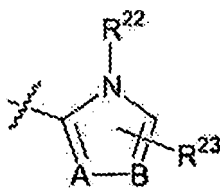
20

en la que:

X es $-(CR^{15}R^{16})_m-$,
en el que:

25 m es un número entero de 0 a 2, y
R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan independientemente entre un grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y arilo;
con la condición de que solo uno de R¹⁵ o R¹⁶ puede ser alquilo C₁₋₄ o arilo;
y el tamaño de anillo de núcleo total del anillo que contiene a X no será superior a un anillo de ocho miembros;

R¹ es



a-1

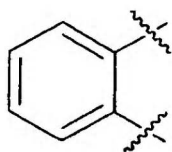
en la que

A-B se seleccionan entre el grupo que consiste en N-C y C-N:

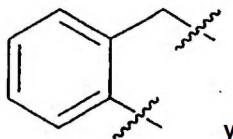
R²² es un sustituyente unido a un nitrógeno del anillo y se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y arilo;

R²³ es de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amino, arilo, arilamino, heteroarilamino, hidroxilo, ariloxi, heteroariloxi, un residuo de aminoácido, tal como -C(O)-NH-CH(-R⁴⁰)-C(O)-NH₂ y alquilo C₁₋₆ {en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo C₁₋₄, aminocarbonilo, amino, arilo, alquilaminocarbonilo (C₁₋₄), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₄), heteroarilamino, heteroariloxi, arilalcoxi (C₁₋₄) y heteroarilo}; R⁴⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcóxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, dialquilcarbonilamino C₁₋₆, arilalquilo (C₁₋₆), heteroarilalquilo (C₁₋₆), arilo, y heteroarilo;

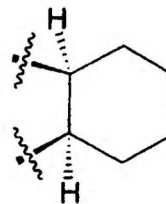
R² es un radical divalente -CH₂-CH₂- opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno y fenilmetilo, o se selecciona entre el grupo de radicales divalentes de la fórmula



b-1



b-2



b-3

en el que dichos radicales -CH₂CH₂-, b-1 y b-2 están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcóxi C₁₋₆, nitro, amino, ciano, trifluorometilo y arilo; y el radical b-3 está sin sustituir;

cada uno de R³ y R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo y heteroarilo; con la condición de que sólo uno de R³ o R⁴ puede ser alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo;

cada uno de R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo, y heteroarilo; con la condición de que sólo uno de R⁵ o R⁶ puede ser C₁₋₆, arilo o heteroarilo;

n y r son números enteros de 0 a 2;

L es O o S;

R⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

cada uno de R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆; con la condición de que sólo uno de R¹⁰ o R¹¹ puede ser alquilo C₁₋₆;

cada uno de R¹² y R¹³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcóxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, dialquilcarbonilamino C₁₋₆, arilalquilo (C₁₋₆), heteroarilalquilo (C₁₋₆), arilo y heteroarilo, en el que cuando R¹² y R¹³ se seleccionan entre alquilo C₁₋₆, R¹² y R¹³ pueden estar opcionalmente condensados con Ar;

Ar es fenilo, en el que dicho fenilo está sustituido con al menos uno y hasta cuatro sustituyentes Z

Z es cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, nitro, ciano, heteroarilo, heterociclilo, -(CH₂)_qC(W)R¹⁷, -(CH₂)_qCOOR¹⁷, -(CH₂)_qC(W)NR¹⁷R¹⁸, -(CH₂)_qNR¹⁷R¹⁸, -(CH₂)_qNR¹⁹C(W)R¹⁷, -(CH₂)_qNR¹⁹SO₂R¹⁷, -(CH₂)_qNR¹⁹C(W)NR¹⁷R¹⁸, -S(O)_qR¹⁷, -(CH₂)_qSO₂NR¹⁷R¹⁸ y -(CH₂)_qNR¹⁹CWR¹⁷;

en el que q es un número entero de 0 a 2;

W se selecciona entre el grupo que consiste en O, S y NR²⁰;

R¹⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heterociclilo (opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄) y cicloalquilo C₃₋₈, (en el que dicho alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄, en el que dichos sustituyentes alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y alquilo C₁₋₄ de los mismos también pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, mercapto, alcóxi C₁₋₄, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo C₁₋₄, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₄, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₄), amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino (C₁₋₄), fenilo y heteroarilo); con la condición

de que cuando R^{17} es heterociclilo y contiene un átomo de N, el punto de unión para dicho anillo heterociclilo es un átomo de carbono;

5 cada uno de R^{18} , R^{19} y R^{20} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , y cicloalquilo C_{3-8} , (en el que dicho alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} están opcionalmente sustituidos con alquilo C_{1-4} , en el que dichos sustituyentes alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y alquilo C_{1-4} de los mismos también puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, mercapto, alcoxi C_{1-4} , hidroxicarbonilo, alcóxicarbonilo C_{1-4} , amino-carbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-4} , dialquilaminocarbonilo (C_{1-4}), amino, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino (C_{1-4}), fenilo y heteroarilo);

10 cuando R^{17} y R^{18} son alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo, mercapto, alcoxi C_{1-4} , amino o amino C_{1-4} y están presentes en el mismo grupo de sustituyentes, R^{17} y R^{18} pueden tomarse opcionalmente juntos para formar un anillo de 5 a 8 miembros;

adicionalmente, si R^{17} o R^{18} son alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , amino o alquilamino C_{1-4} , R^{17} y R^{18} pueden estar opcionalmente condensados con Ar;

y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 15 La presente invención también se refiere al uso, en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno modulado por un receptor opioide en un sujeto que lo necesita, de un compuesto de la Fórmula (I).

Descripción detallada de la Invención

- 20 Las reivindicaciones de la presente invención son adecuadas para el tratamiento de trastornos modulados por opioides, tales como dolor y trastornos gastrointestinales. Se cree que los compuestos de la presente invención proporcionan ventajas sobre compuestos relacionados, proporcionando perfiles farmacológicos mejorados. Se proporcionan posteriormente en el presente documento realizaciones específicas adicionales de los compuestos preferidos.

Realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos, en los que, preferentemente, m es un número entero de 1 a 2. Más preferentemente, m es 1.

- 25 Realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que, preferentemente, cada uno de R^{15} y R^{16} es hidrógeno.

Más preferentemente, A-B es N-C.

Realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que, preferentemente, R^{22} es hidrógeno.

- 30 Realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que, preferentemente, R^{23} es fenilo.

Realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que, preferentemente, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en $-CH_2CH_2-$ y b-1.

Realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que, preferentemente, R^3 es hidrógeno.

Realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que, preferentemente, R^4 es hidrógeno.

- 35 Realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que, preferentemente, n es un número entero de 0 a 1. Más preferentemente, n es 1.

Realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que, preferentemente, r es 0.

Realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que, preferentemente, L es O.

- 40 Realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que, preferentemente, R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

Realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que, preferentemente, R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo. Más preferentemente, R^{12} es hidrógeno.

Realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que, preferentemente, R^{13} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo. Más preferentemente, R^{13} es hidrógeno.

- 45 Realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que, preferentemente, Ar es fenilo.

Realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que, preferentemente, Z es uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y $-(CH_2)_qC(W)NR^{17}R^{18}$.

Realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que, preferentemente, q es 0,

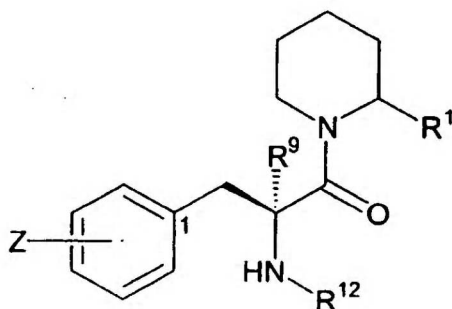
Realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que, preferentemente, W es O.

Realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que, preferentemente, R¹⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆.

5 Realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que, preferentemente, R¹⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆.

Realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que, preferentemente, R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en el que cuando R¹⁷ y R¹⁸ están presentes en el mismo grupo sustituyente, R¹⁷ y R¹⁸ pueden tomarse opcionalmente juntos para formar un anillo de 5 a 8 miembros.

10 Compuestos a modo de ejemplo de la presente invención incluyen compuestos de la Fórmula (Ia):

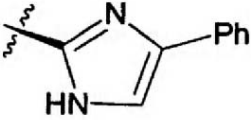
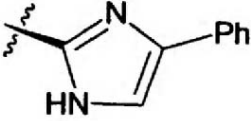
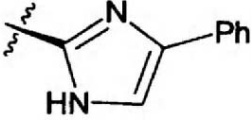
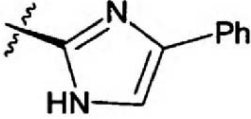
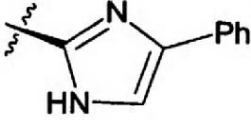
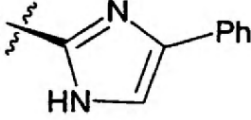
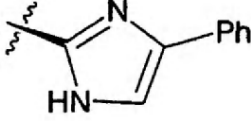
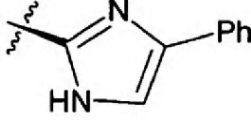
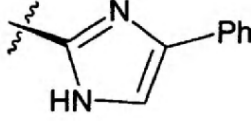
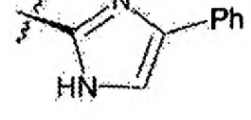
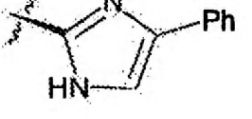


Fórmula (Ia)

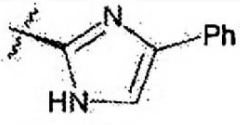
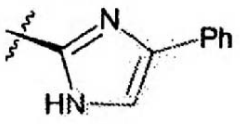
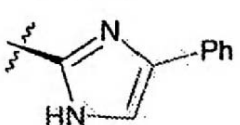
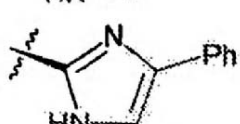
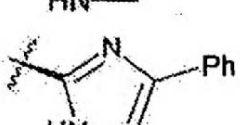
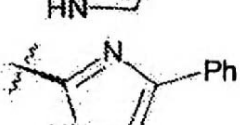
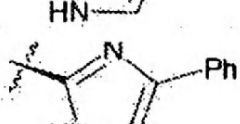
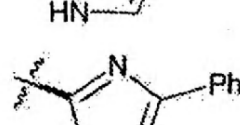
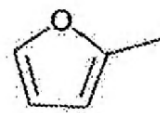
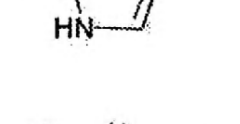
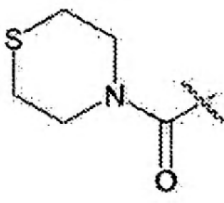
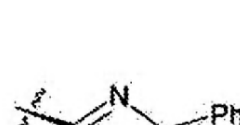
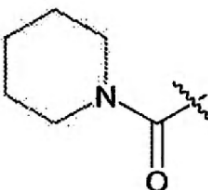
en la que R¹, Z, R⁹ y R¹² se seleccionan entre:

Cmp.	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
1		4-C(O)NHCH ₂ Me	H	H
2		4- 	H	H
3		4- 	H	H
4		4-C(O)NMe ₂	H	H

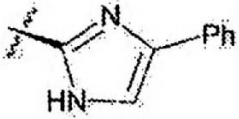
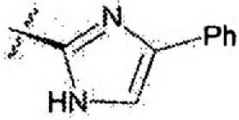
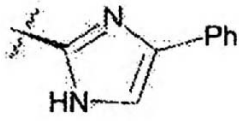
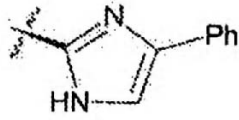
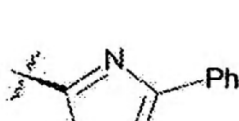
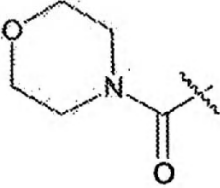
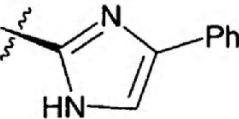
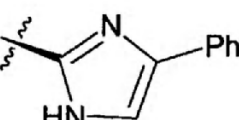
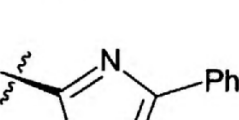
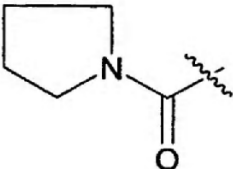
(cont.)

Cmp.	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
5		4-SO ₂ NH ₂	H	H
6		2,6-diMe-4-C(O)NH ₂	H	H
7		3-C(O)NH ₂	H	H
8		3-CN	H	H
9		4-CO ₂ H	H	H
10		4-C(O)Me	H	H
11		4-OC(O)Me	H	H
12		4-OC(O)t-Bu	H	H
13		4-C(O)NHPh	H	H
14		4-C(O)NHCH ₂ CH ₂ O H	H	H
15		4-C(O)NH ₂	H	H

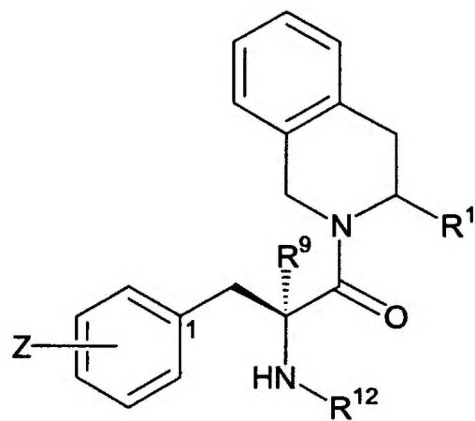
(cont.)

Cmp.	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
18		4-CH ₂ NH ₂	H	H
21		4-C(O)NHMe	H	H
26		4-OCH ₂ Ph	Me	H
27		2,6-diMe4-OMe	H	H
30		4-NH ₂	H	H
33		2,6-diMe4-OMe	H	Me
35		4-CN	H	H
203			H	H
		4-		
204			H	H
		4-		
205			H	H

(cont.)

Cmp.	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
206		4-C(O)NHCH ₂ Me	H	H
207		4-C(O)NH(CH ₂) ₂ Me	H	H
208		4-C(O)NH(CH ₂) ₂ OMe	H	H
209		4-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	H	H
210			H	H
211		4-C(O)NHCH ₂ Me	H	H
212		4-C(O)NHCH ₃	H	H
213			H	H

Otros compuestos a modo de ejemplo de la presente invención incluyen compuestos de la Fórmula (Ib):

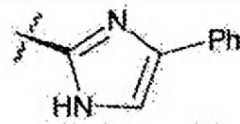
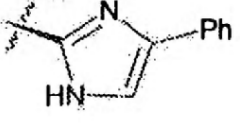
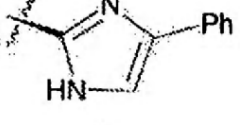
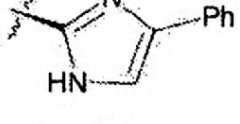
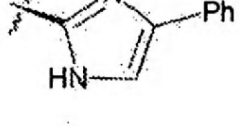
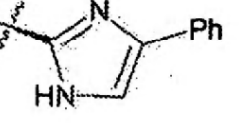
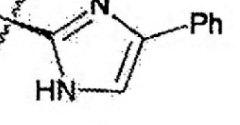
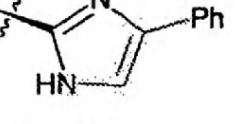
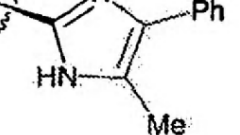
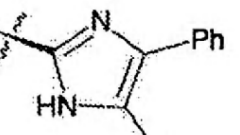
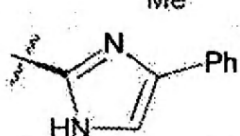


Fórmula (Ib)

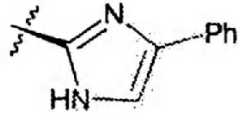
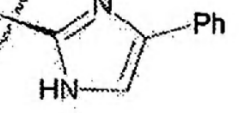
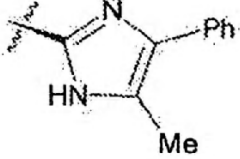
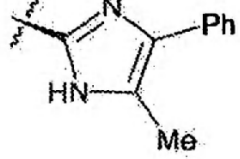
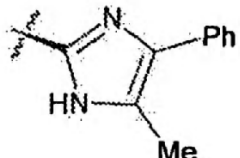
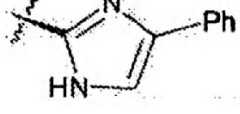
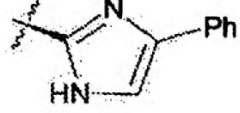
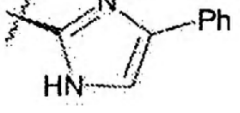
en la que R¹, Z, R⁹ y R¹² se seleccionan entre:

Cmp.	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
101		4- 	H	H
102		4- 	H	H
103		4-C(O)NMe ₂	H	H
104		4-SO ₂ NH ₂	H	H
105		2,6-diMe-4-C(O)NH ₂	H	H

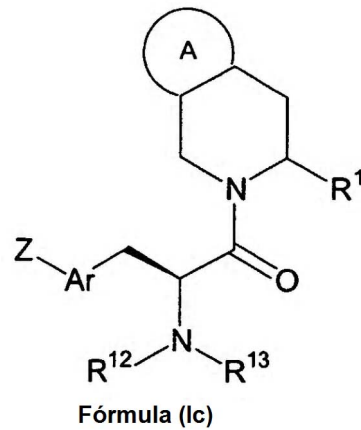
(cont.)

Cmp.	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
106		4-CO ₂ H	H	H
111		4-C(O)NHPh	H	H
112		4-C(O)NHCH ₂ CH ₂ OH	H	H
113		2,6-diMe-4-OC(O)Me	H	H
114		4-NHSO ₂ Me	H	H
115		4-C(O)NH ₂	H	H
116		2,6-diMe-4-OC(O)t-Bu	H	H
117		4-C(O)NHMe	H	H
118		4-C(O)NH ₂	H	H
120		4-NO ₂	H	H
122		4-OCH ₂ Ph	Me	H

(cont.)

Cmp.	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
128		4-OC(O)t-Bu	H	Me
130		4-CH ₂ OH	H	H
141		4-NHC(O)Me	H	H
142		4-NH ₂	H	H
143		4-F	H	H
144		4-Cl	H	H
160		4-CN	H	H
162		-C(O)NHCH ₂ Me	H	H

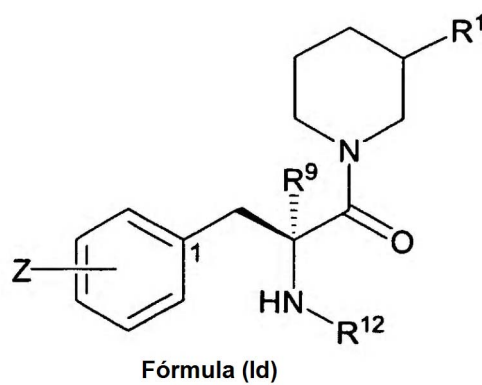
Otros compuestos a modo de ejemplo de la presente invención incluyen compuestos de la Fórmula (Ic):



en la que R¹, Ar, Z, R¹² y R¹³ se seleccionan entre:

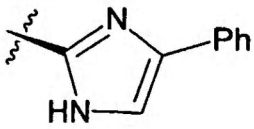
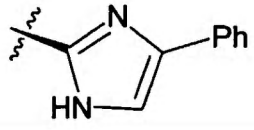
Cmp.	R ¹	Ar	Anillo A	Z	R ¹²	R ¹³
201		4-piridinilo	Ph	H	H	H
202		Fenil	Ph	4-OH	Me	Me

Compuestos a modo de ejemplo de la presente invención incluyen compuestos de la Fórmula (Id):

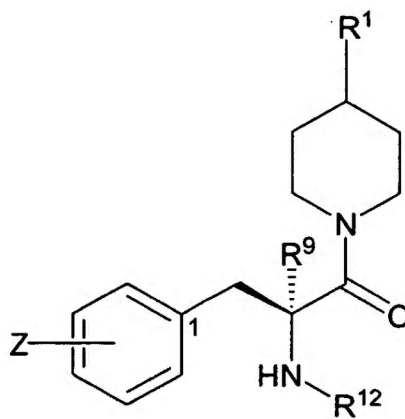


5

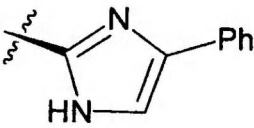
en la que R¹, Z, R⁹ y R¹² se seleccionan entre:

Cmp.	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
214		2,6-diMe-4-OH	H	H
215		2,6-diMe-4-OH	H	H

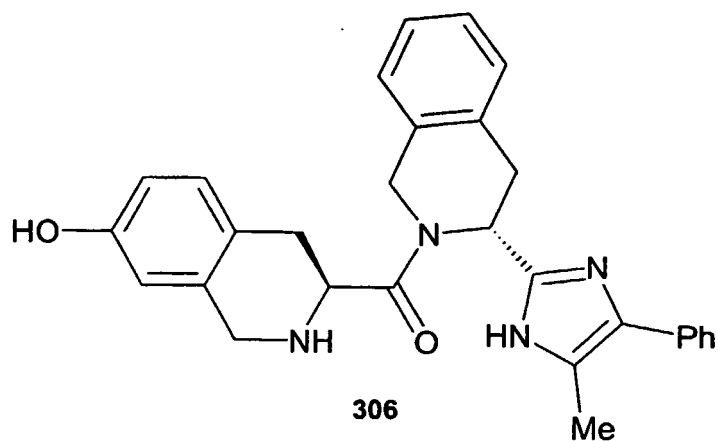
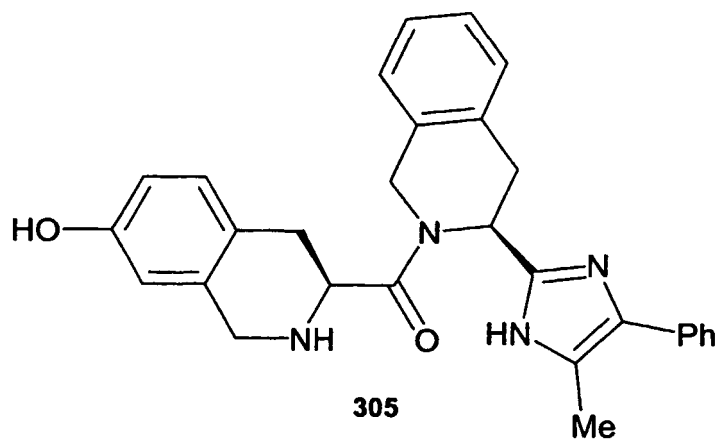
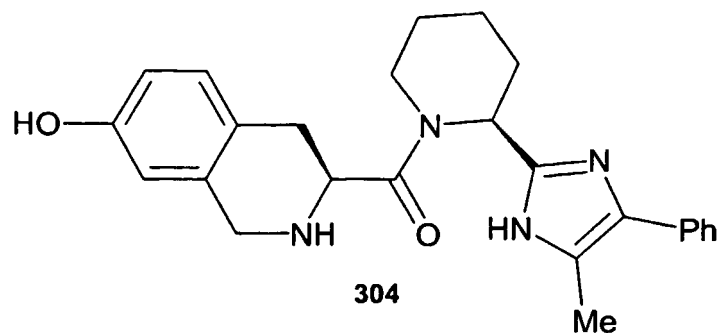
Compuestos a modo de ejemplo de la presente invención incluyen compuestos de la Fórmula (Ie):



Fórmula (Ie)

Cmp.	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
216		2,6-diMe-4-OH	H	H

5 Otros compuestos a modo de ejemplo de la presente invención incluyen los compuestos que se muestran a continuación:



Los compuestos de la presente invención también pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de la presente invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas (Ref. International J. Pharm., 1986, 33, 201-217; J. Pharm.Sci., 1997 (Jan), 66, 1, 1). Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con la presente invención o sus sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos orgánicos o inorgánicos representativos incluyen, pero sin limitación, ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, mandélico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, benzensulfónico, oxálico, pamoico, 2-naftalenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico, sacarínico o trifluoroacético. Las bases orgánicas o inorgánicas representativas incluyen, pero sin limitación, sales básicas o catiónicas, tales como benzatina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaína, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc.

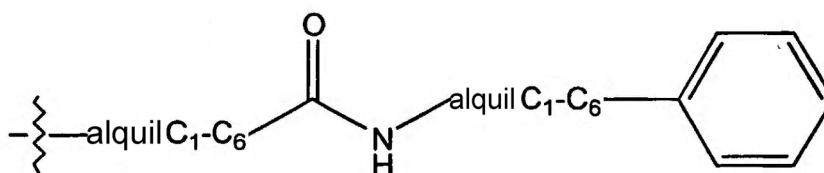
5 Cuando los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir en consecuencia en forma de enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente en forma de diastereómeros. Debe apreciarse que todos esos isómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Además, alguna de las formas cristalinas para los compuestos puede existir en forma de polimorfos y, como tales, se pretende su inclusión en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y dichos solvatos también se pretende que estén incluidos dentro del alcance de la presente invención.

10 Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales, tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse de forma racémica o pueden prepararse enantiómeros individuales tanto por síntesis enantioespecífica como por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros de componente por técnicas convencionales, tales como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-l-tartárico seguido de cristalización fraccional y regeneración de la bases libre. Los compuestos también puede resolverse por formación de amidas o ésteres diastereoméricos, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Como alternativa, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral.

20 Durante cualquiera de los procedimientos para preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicada. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los que se describen en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente usando procedimientos conocidos de la técnica.

25 Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una posición particular de una molécula sea independiente que su definición en cualquier otra parte de la molécula. Se entiende que sustituciones y patrones de sustitución en los compuestos de la presente invención pueden seleccionarse por un experto en la materia para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse fácilmente por técnicas conocidas en la materia, así como aquellos procedimientos expuestos en el presente documento.

30 En la nomenclatura convencional usada a lo largo de la presente divulgación, la porción terminal de la cadena secundaria designada se describe en primer lugar, seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por lo tanto, por ejemplo, un sustituyente "fenilalquil C₁-C₆aminocarbonilalquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo de la fórmula



35 Los sustituyentes divalentes representados o nombrados en el presente documento se leen en la estructura base de izquierda a derecha.

40 Los términos usados en la descripción de la invención son conocidos y se uso común para los expertos en la materia. Sin embargo, los términos que podrían tener otros significados se definen posteriormente en el presente documento. Estas definiciones se aplican a los términos según se usan a lo largo de la presente memoria descriptiva, a menos que se limite de otra manera en casos específicos, de forma individual o como parte de un grupo más largo.

Un sustituyentes seleccionado "independientemente" se refiere a un grupo de sustituyentes, en el que los sustituyentes pueden ser diferentes. Por lo tanto, los números de átomos de carbono designados (por ejemplo, C₁₋₈) se referirán independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo o cicloalquilo, o a la porción de alquilo de un sustituyente más grande en el que el alquilo aparece como su raíz de prefijo.

45 A menos que se especifique otra cosa, el término "alquilo" se refiere a una cadena lineal o ramificada saturada que consiste únicamente en 1-8 átomos de carbono sustituidos con hidrógeno o una mezcla de átomos de carbono sustituidos con hidrógeno y sustituidos con flúor, en la que puede haber 1-3 átomos de flúor en cada átomo de carbono con la condición de que el número total de átomos de flúor no exceda 3 y el número total de átomos de carbono no exceda 8; preferentemente, 1-6 átomos de carbono sustituidos con hidrógeno o una mezcla de átomos de carbono sustituidos con hidrógeno y sustituidos con flúor, en la que puede haber 1-3 átomos de flúor en cada átomo de carbono, con la condición de que el número total de átomos de flúor no exceda 3 y el número total de átomos de carbono no exceda 6; y, lo más preferido, 1-4 átomos de carbono sustituidos con hidrógeno o una mezcla

- de átomos de carbono sustituidos hidrógeno y sustituidos con flúor, en la que puede haber 1-3 átomos de flúor en cada átomo de carbono, con la condición de que el número total de átomos de flúor no exceda 3 y el número total de átomos de carbono no exceda 4. El término "alcoxi" se refiere a -O-alquilo, en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente. El término "hidroxialquilo" se refiere a radicales, en los que la cadena alquilo termina con un radical hidroxilo de la fórmula HO-alquilo, en la que alquilo es como se ha definido anteriormente.
- 5 El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo de alquilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado que consiste en 3-8 átomos de carbono sustituidos con hidrógeno o un anillo bicíclico saturado o parcialmente insaturado que consiste en 9 ó 10 átomos de carbono sustituidos con hidrógeno. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.
- 10 El término "heterocicliilo" se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene cinco o seis miembros de los que al menos miembro es un átomo de N, O o S, y que contienen opcionalmente átomos de N, O o S adicionales; un anillo bicíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene nueve o diez miembros de los que al menos un miembro es un átomo de N, O o S y que contienen opcionalmente átomos de N, O o S adicionales. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, pirrolinilo, pirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo.
- 15 El término "arilo" se refiere a un grupo fenilo o naftilo.
- El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico aromático que contiene cinco o seis miembros de los que al menos un miembro es un átomo de N, O o S y que contienen opcionalmente átomos de N, S u O adicionales; un anillo bicíclico aromático que tiene nueve o diez miembros de los que al menos un miembro es un átomo de N, O o S y que contiene opcionalmente átomos de N, S u O adicionales. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, indazolilo, benzo[b]tienilo, quinolinilo, isoquinolinilo o quinazolinilo.
- 20 Cuando los términos "arilo" y "heteroarilo" se usan solos o como parte de un término de sustituyente (por ejemplo, ariloxi, heteroariloxi, etc.) el arilo o heteroarilo mencionados pueden estar opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y nitro; adicionalmente, el arilo o heteroarilo también puede estar opcionalmente sustituido con un grupo fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y nitro), en el que los sustituyentes en el grupo arilo o heteroarilo no se especifican de otra forma.
- 25 Siempre que aparecen el término "alquilo", "arilo" o "heteroarilo" o incluso sus raíces de prefijo en un nombre de un sustituyente (por ejemplo, heteroarilalquil (C₁₋₆)) debe interpretarse como que incluyen aquellas limitaciones que se han dado anteriormente para "alquilo", "arilo" y "heteroarilo". Los números designados de átomos de carbono (por ejemplo, C₁₋₆) se referirán independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo o cicloalquilo o a la porción alquilo de un sustituyentes más grande en el que alquilo aparezca como su raíz de prefijo.
- 30 El término "halógeno" incluirá yodo, bromo, cloro y flúor.
- El término "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, lo más preferido un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación.
- El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano que se espera por un investigador, veterinario, médico u otro especialista clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.
- 40 Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende incluir un producto que comprenda los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de las combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.
- 45 Los nuevos compuestos de la presente invención son moduladores útiles de receptores opioides. En particular, algunos compuestos son agonistas de receptores opioides útiles en el tratamiento o mejora de afecciones tales como dolor y trastornos gastrointestinales. Ejemplos de dolor que pretenden incluirse dentro del alcance de la presente invención incluyen, pero sin limitación, dolor mediado centralmente, dolor mediado periféricamente, dolor relacionado con lesión de tejido estructural o blando, dolor relacionado con enfermedad progresiva, dolor neuropático y dolor agudo tal como dolor producido por lesión aguda, traumatismo o cirugía y dolor crónico tal como el producido por afecciones de dolor neuropático, neuropatía periférica diabética, neuralgia postherpética, neuralgia trigeminal, síndromes dolorosos post-ictus o cefaleas en brote o migraña. Ejemplos de trastornos gastrointestinales que pretenden incluirse dentro del alcance de la presente invención incluyen, pero sin limitación, síndromes diarreicos, trastornos de motilidad tales como íleo postoperatorio y estreñimiento y dolor visceral. Además, determinados compuestos de la presente invención son agonistas de receptores opioides útiles en el tratamiento o mejora de afecciones tales como dolor y trastornos gastrointestinales.
- 55

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la presente invención en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferentemente estas composiciones están en forma de dosificación unitaria tales como comprimidos, píldoras, capsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosoles o pulverizadores líquidos de dosis medidas, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para la administración oral, parenteral, intranasal sublingual o rectal o para la administración por inhalación o insuflación. Como alternativa, la composición puede presentarse en una forma adecuada para una administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, puede adaptarse una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal decanoato, para proporcionar una preparación en liberación para inyección intramuscular. Para la preparación de composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, ingredientes convencionales para la fabricación de comprimidos, tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición de preformulación sólida que contenga una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, significa que el principio activo está dispersado homogéneamente por toda la composición de manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces tales como comprimidos píldoras y capsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide después en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de 5 a aproximadamente 1000 mg del principio activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de la nueva composición pueden cubrirse o de otra manera prepararse para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y uno de dosificación externo, estando el último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite que el componente interno entre intacto en el duodeno o retrasar la liberación. Para dichas capas o revestimientos entéricos pueden usarse diversos materiales, incluyendo estos materiales varios ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que puede incorporarse las nuevas composiciones de la presente invención para la administración por vía oral o por inyección incluyen, soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas naturales y sintéticas tales como tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

El procedimiento para el tratamiento del dolor o trastornos gastrointestinales descrito en la presente invención también puede realizarse usando una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos como se ha definido anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 5 mg y 1000 mg, preferentemente aproximadamente de 10 a 500 mg del compuesto y puede constituirse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los vehículos incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, incluyendo, aunque sin limitación, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, saporíferos, edulcorantes, conservantes, colorantes y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (incluyendo cada uno formulaciones de liberación inmediata, de liberación temporalizada y de liberación prolongada), gránulos y polvos y formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una sola dosis diaria o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados o mediante parches transdérmicos en la piel bien conocidos por los expertos habituales en la materia. Para administrarse en forma de un sistema de liberación transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo puede combinarse con un vehículo oral, inerte, no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee, o sea necesario, también pueden incorporarse en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas sintéticas y naturales, tales como goma arábiga, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, aunque sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano y similares.

Las formas líquidas pueden incluir agentes de suspensión o de dispersión aromatizados tales como las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, goma arábiga, metilcelulosa y similares. Para la administración parenteral, se desean soluciones y suspensiones estériles. Cuando se desea la administración intravenosa se

emplean preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados.

El compuesto de la presente invención también puede administrarse en forma de sistemas de administración liposomal, tales como pequeñas vesículas unilaminares, grandes vesículas unilaminares y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

5 La presente invención incluye el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno modulado por un receptor opioide. Una realización de la presente invención es indicada para el uso del tratamiento del dolor o trastornos gastrointestinales o cualquier otro trastorno modulado por el receptor opioide.

10 La presente invención por lo tanto proporciona los presentes compuestos para su uso como moduladores de receptores opioides comprendiendo dicho uso administrar a un sujeto cualquiera de los compuestos como se define en el presente documento en una cantidad terapéuticamente eficaz. Un compuesto puede administrarse a un sujeto que necesita tratamiento mediante cualquier vía de administración convencional que incluye, pero sin limitación, administración oral, nasal, sublingual, ocular, transdérmica, rectal, vaginal y parenteral (es decir subcutánea, intramuscular, intradérmica, intravenosa, etc.).

15 Una cantidad terapéuticamente eficaz para el uso de los presentes compuestos o una composición farmacéutica de los mismos comprende un intervalo de dosis de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1000 mg, en particular de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg o, más particularmente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg del principio activo por día para ser humano de término medio (70 kg).

20 Para la administración oral, se proporciona preferentemente una composición farmacéutica en forma de comprimidos que contienen, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 mg del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación para el sujeto que hay que tratar. Ventajosamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una sola dosis diaria o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

25 Será evidente para un experto en la materia que la dosis terapéuticamente eficaz para los compuestos activos de la invención o una composición farmacéutica de los mismos variará de acuerdo con el efecto deseado. Por lo tanto, las dosificaciones óptimas a administrar podrán determinarse fácilmente y variarán con el compuesto particular usado, con el modo de administración, la fuerza de la preparación y el avance de la patología. Además, factores asociados con el sujeto particular que se va a tratar, incluyendo la edad del sujeto, peso, dieta y tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado. La dosificación del fármaco en el paciente puede controlarse por medios convencionales conocidos en la técnica tales como control de niveles farmacológicos en la sangre del paciente.

30 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en cualquiera de las composiciones y regímenes de dosificación anteriores o por medio de las composiciones y regímenes de dosificación establecidos en la técnica cualquiera que sea el uso de los compuestos de la invención como moduladores de receptores opioides según se requiera para un sujeto que lo necesite.

Los términos usados para describir la invención se conocen y se usan comúnmente por los expertos en la materia. Como se usa en la presente memoria, las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

- 40 DMF = *N,N*-Dimetilformamida
 CBZ = Benciloxycarbonilo
 BOC = *t*-Butiloxycarbonilo
 TFA = Ácido trifluoroacético
 TMSI = Yoduro de trimetilsililo
 45 EDCI = clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
 HOBT = 1-Hidroxibenzotriazol
 NMM = *N*-Metilmorfolina
 DCM = Diclorometano
 DPPF = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
 50 PyBOP = Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidinofosfonio

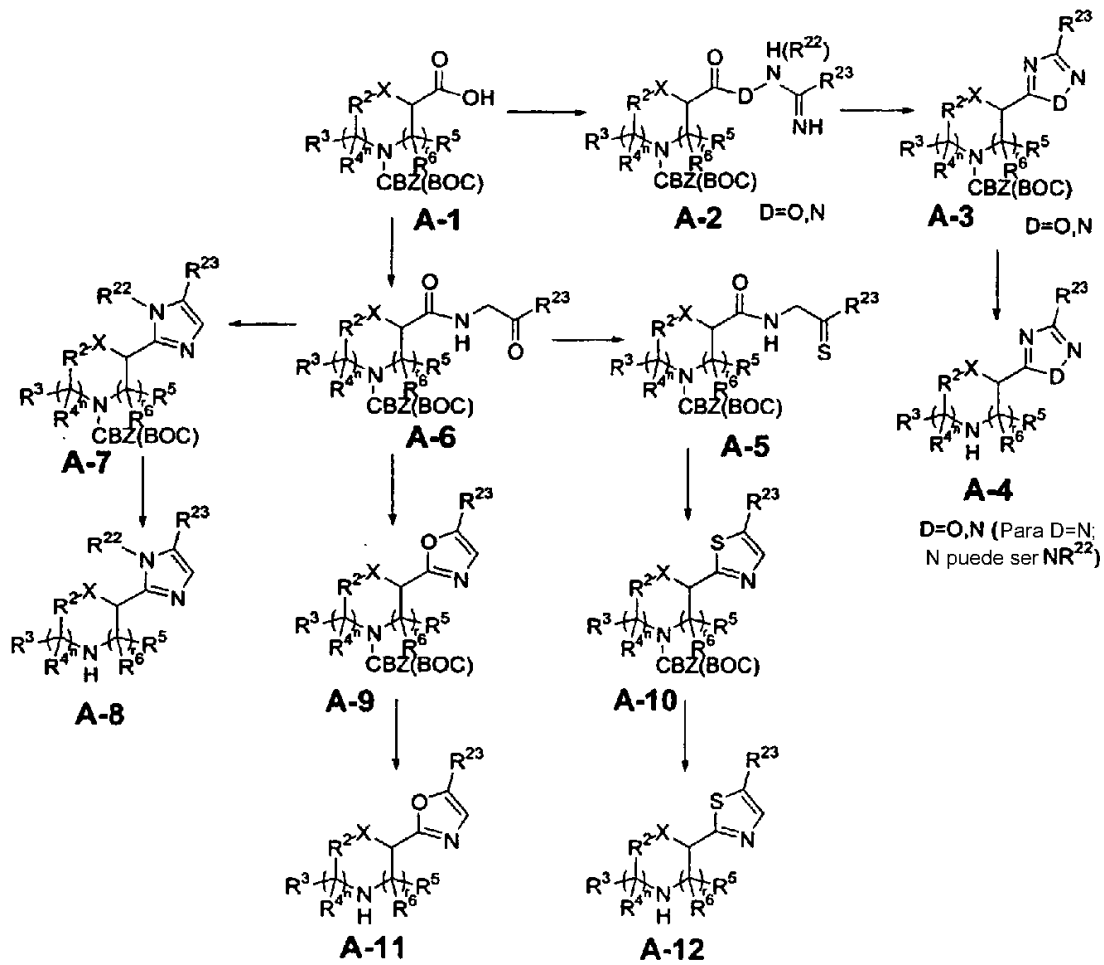
DIPEA = Diisopropiletilamina

Procedimientos sintéticos generales

5 Los compuestos representativos de la invención pueden sintetizarse de acuerdo con los procedimientos sintéticos generales que se describen a continuación y se ilustran en los esquemas sintéticos siguientes. Puesto que los esquemas son una ilustración, no debe interpretarse que la invención queda limitada por las condiciones y reacciones químicas expresadas. La preparación de los diversos materiales de partida usados en los esquemas se conoce bien por los expertos en la materia.

Esquema A

10 Ciertos intermedios heterocíclicos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos indicados en el Esquema A, a continuación.



Esquema A

15 Más específicamente, un ácido carboxílico de la fórmula A-1, disponible en el mercado o preparado por protocolos indicados en la bibliografía científica, se acopló a una amina de la fórmula H-D-N(R²²)-C(=NH)-R²³, disponible en el mercado o preparado por protocolos indicados en la bibliografía científica, en la que D se selecciona entre el grupo que consiste en O y N, usando condiciones de acoplamiento de carbodiimida convencionales para proporcionar un compuesto de fórmula A-2.

Después, un compuesto de la fórmula A-2 se cicló para dar un compuesto de fórmula A-3 en presencia de una base, tal como piridina después de calentamiento, tanto pura como cuando D es O, o en un disolvente adecuado, tal como xileno, cuando D es N.

20 Después, el grupo protector en un compuesto de fórmula A-3 se eliminó usando condiciones conocidas por los

expertos en la materia que son adecuadas para el grupo protector particular usado. Por ejemplo, si se usó un grupo protector BOC, se retiró después de tratamiento con TFA, mientras que cuando se usó un grupo protector CBZ, se retiró después de tratamiento con TMSI.

5 Como alternativa, un compuesto de fórmula **A-1** se acopló con una amina de fórmula $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^{23}$ usando las mismas condiciones de acoplamiento de carbodiimida convencionales que se han descrito anteriormente, que proporcionaron un compuesto de fórmula **A-6**.

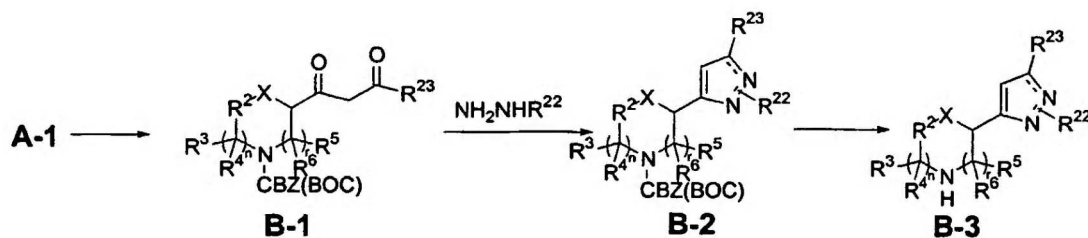
10 Un compuesto de fórmula **A-6**, cuando se calentó en presencia de acetato amónico en un disolvente adecuado, tal como xileno, se cicló para proporcionar un compuesto de imidazolilo de fórmula **A-7**, que puede desprotegerse como se ha descrito anteriormente o mediante hidrogenólisis con Pd y H_2 como una alternativa para el grupo protector CBZ, y proporcionar compuestos de fórmula **A-8**.

Como alternativa, pueden prepararse compuestos de oxazolilo de fórmula **A-9** por tratamiento de un intermedio de fórmula **A-6** con un reactivo, tal como POCl_3 . La desprotección, como se ha descrito anteriormente, proporciona compuestos de fórmula **A-11**.

15 Finalmente, los intermedios de fórmula **A-6** pueden convertirse en las tiocetonas correspondientes de fórmula **A-5** por tratamiento con reactivo de Lawesson. Después, las tiocetonas de fórmula **A-5** pueden ciclarse después de calentamiento en ácido acético, que proporciona compuestos de tiazol de fórmula **A-10**. La desprotección, como se ha descrito anteriormente, produce compuestos de fórmula **A-12**.

Esquema B

20 Ciertos intermedios heterocíclicos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento indicado a continuación en el Esquema B.



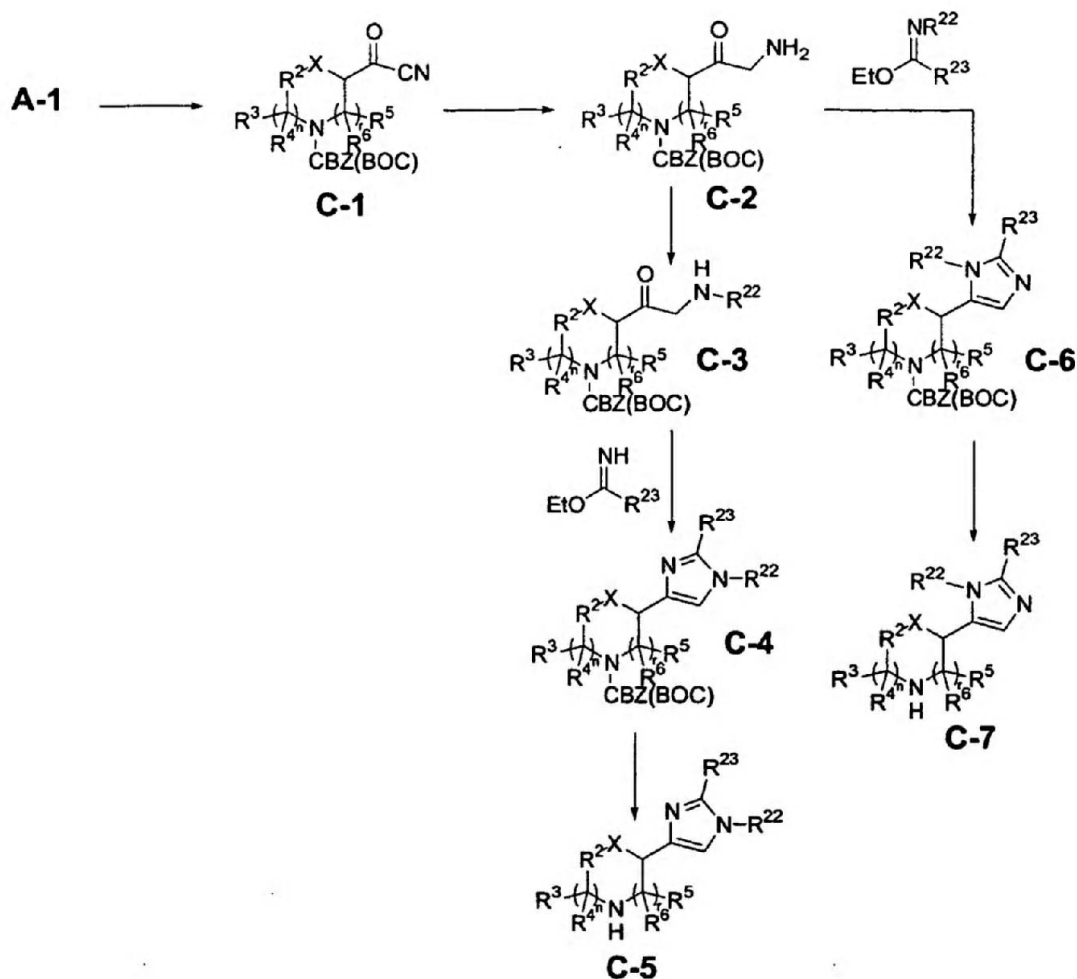
Esquema B

Más específicamente, pueden prepararse intermedios de pirazolilo de fórmula **B-3**, transformando en primer lugar un compuesto de fórmula **A-1** en una β -dicetona de fórmula **B-1**. Esta transformación puede completarse mediante una serie de reacciones como se muestra para sustratos de tipo aminoácido en Tetrahedron 1992, 48, 8007-8022.

25 Después, la β -dicetona de fórmula **B-1** puede ciclarse en un ácido adecuado, tal como ácido acético mientras se calienta, lo que proporciona los intermedios de fórmula **B-2**. La desprotección, como se ha indicado anteriormente, da lugar a los intermedios diana de fórmula **B-3**.

Esquema C

30 Ciertos intermedios heterocíclicos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento indicado a continuación en el Esquema C.



Más específicamente, pueden prepararse intermedios de imidazolilo de fórmula **C-5** y **C-7** convirtiendo en primer lugar el ácido carboxílico de fórmula **A-1** en un acil nitrilo de fórmula **C-1**, haciendo reaccionar el ácido con un reactivo tal como $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CN}$ en presencia de una amina tal como Et_3N .

- 5 Después, El acil nitrilo se reduce para dar una amina de fórmula **C-2**, sometiéndolo a condiciones de hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio adecuado y también en presencia de un ácido tal como AcOH .

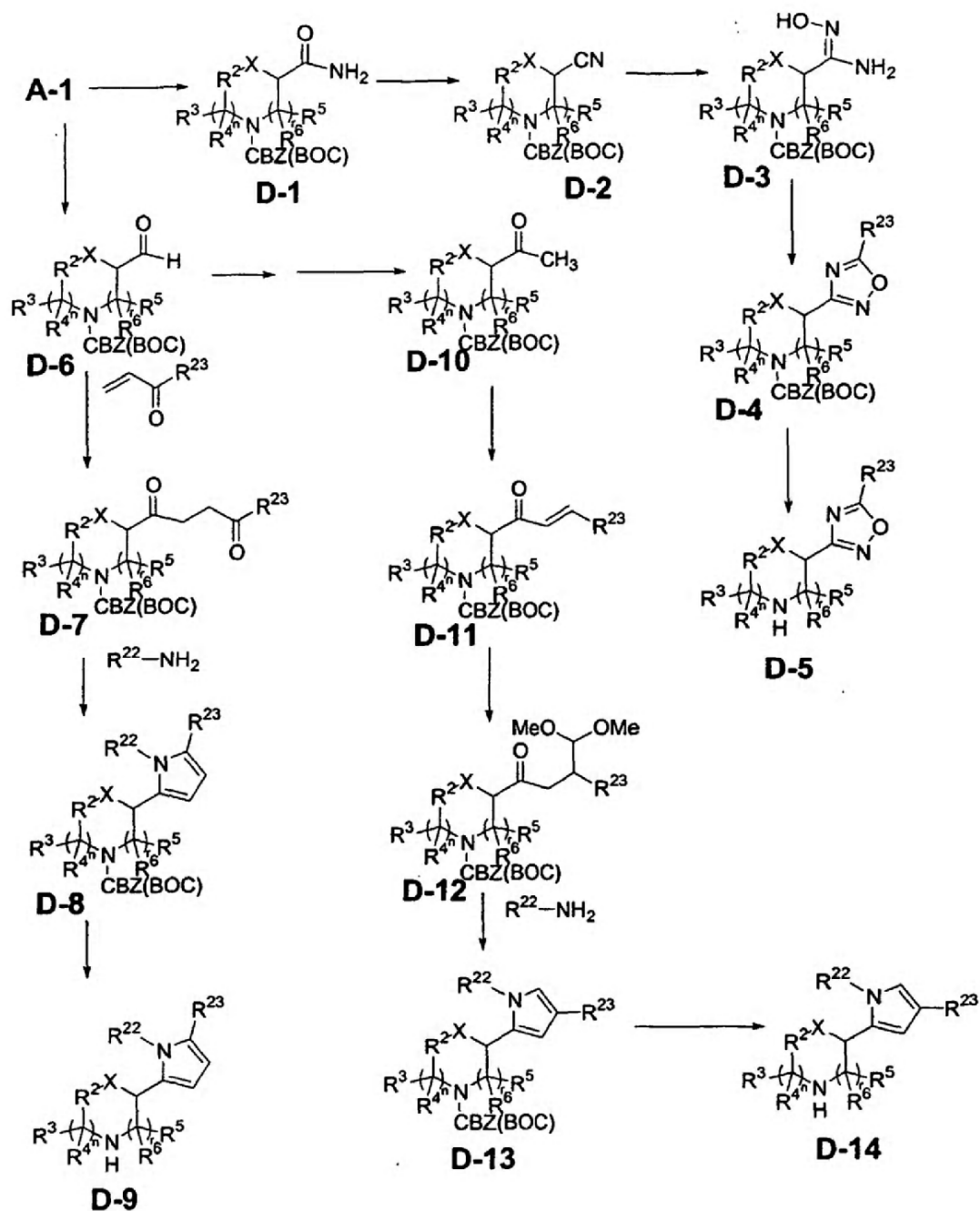
Después, la amina primaria de fórmula **C-2** se alquila de forma reductora, usando condiciones convencionales, tales como tratamiento con un aldehído de fórmula RCHO seguido de tratamiento con un agente reductor tal como $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ que proporciona compuestos de fórmula **C-3**.

- 10 Después, el compuesto de fórmula **C-3** se cicla para dar un compuesto de imidazolilo de fórmula **C-4** por reacción con un compuesto imidato de fórmula $\text{EtOC}(\text{NH})\text{R}^{23}$. La desprotección como se indica en el Esquema A proporciona compuestos de fórmula **C-5**.

- 15 Como alternativa, pueden ciclarse compuestos de fórmula **C-2** con un compuesto imidato de fórmula $\text{EtOC}(\text{NR}^{22})\text{R}^{23}$, que proporciona compuestos de fórmula **C-6**. La desprotección como se indica en el Esquema A proporciona compuestos de formula **C-7**.

Esquema D

Ciertos intermedios heterocíclicos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento indicado a continuación en el Esquema D.



Esquema D

Más específicamente, pueden prepararse ciertos intermedios de oxadiazol de fórmula D-5, mediante la preparación en primer lugar de compuestos amido de fórmula D-1, por acoplamiento de compuestos de ácido carboxílico de fórmula A-1 con amoniaco, usando un reactivo de acoplamiento de carbodiimida, tal como EDC.

5 Después, el compuesto de fórmula D-1, se trata con un reactivo de fórmula $\text{Cl}_3\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ en presencia de una amina, tal como Et_3N para proporcionar un nitrilo de fórmula D-2.

Después, el nitrilo de fórmula D-2 se convierte en un compuesto de fórmula D-3 por reacción con un reactivo, tal como, hidroxil amina.

10 Después, el compuesto de fórmula D-3 se cicla para dar un oxadiazol de fórmula D-4 en un procedimiento por etapas, por reacción en primer lugar con cloruro de ácido de fórmula $\text{R}^{23}\text{C}(\text{O})\text{Cl}$, seguido de calentamiento en una

base, tal como piridina y similares. La desprotección, como se ha indicado en el Esquema A, proporciona compuestos de fórmula **D-5**.

5 Como alternativa, pueden prepararse intermedios de pirrolilo de fórmula **D-8** por reducción de un compuesto de fórmula **A-1** para dar un aldehído de fórmula **D-6**. Esta transformación puede realizarse de una manera por etapas, tratando el ácido con N-metilmetoxilamina en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como EDC, también en presencia de un aditivo de acoplamiento, tal como HOBT, seguido de reducción del intermedio resultante con un reactivo de reducción, tal como LAH.

Después, el compuesto de fórmula **D-6** se transforma en un compuesto diceto de **D-7** por tratamiento del aldehído con una cetona insaturada de fórmula $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{23}$, en presencia de un catalizador.

10 Después, el compuesto diceto de fórmula **D-7** se cicla con una amina de fórmula $\text{R}^{22}-\text{NH}_2$, calentando en un ácido, tal como AcOH para proporcionar el compuesto de pirrolilo de fórmula **D-8**. La desprotección, como se ha indicado en el Esquema A, proporciona compuestos de fórmula **D-9**.

15 Otro tipo de intermedio de pirrolilo, un compuesto de fórmula **D-14**, puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula **D-6** con un reactivo de Grignard, seguido de oxidación del intermedio de alcohol resultante, lo que proporciona un compuesto de fórmula **D-10**.

Después, la metil cetona de fórmula **D-10** experimenta una condensación de Aldol, con un aldehído de fórmula $\text{R}^{23}\text{C}(\text{O})\text{H}$ seguido de eliminación de agua para proporcionar compuestos de fórmula **D-11**.

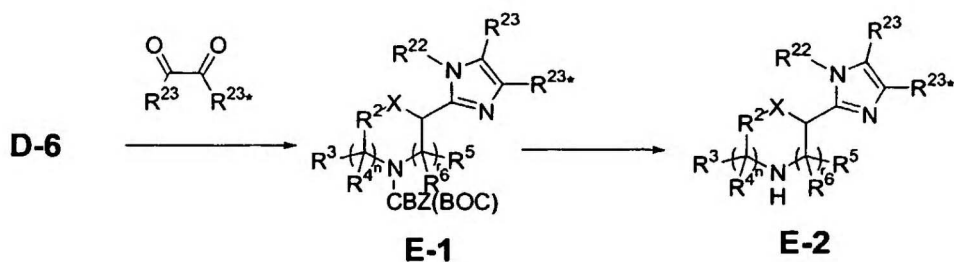
20 Después, el compuesto de fórmula **D-11** experimenta una transformación en tres etapas para dar un compuesto de fórmula **D-12**. En primer lugar, el compuesto de fórmula **D-11** experimenta una reacción de Michael con el anión de un reactivo, tal como nitrometano en presencia de una base. Después, el intermedio resultante se hace reaccionar con una base y se inactiva posteriormente con un disolvente alcohólico, tal como metanol, etanol y similares, en presencia de un ácido que proporciona el compuesto de fórmula **D-12**.

25 Después, el compuesto de fórmula **D-12** se cicla después de calentamiento en un ácido, tal como AcOH en presencia de una amina de la fórmula $\text{R}^{22}-\text{NH}_2$ que proporciona un compuesto de fórmula **D-13**. La desprotección, como se ha indicado en el Esquema A, proporciona compuestos de fórmula **D-14**.

Todos los productos químicos ilustrados en el Esquema D que proporcionan los intermedios de pirrolido **D-8** y **D-14** se describen con mayor detalle en la bibliografía (J. Med. Chem. 2000, 43, 409-419).

Esquema E

30 Ciertos intermedios heterocíclicos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento indicado a continuación en el Esquema E.

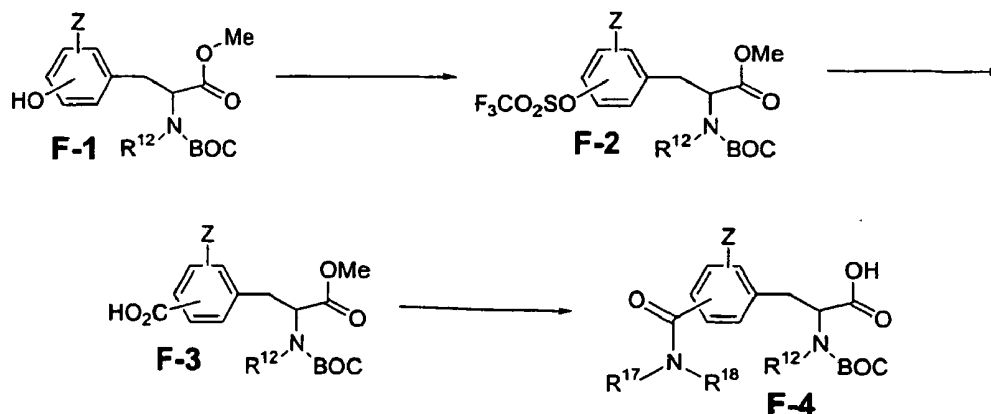


Esquema E

35 Más específicamente, pueden prepararse intermedios de imidazolilo de fórmula **E-2** por reacción de un compuesto de fórmula **D-6** con un compuesto diceto de fórmula $\text{R}^{23}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{23}$, en la que el los sustituyentes R^{23} pueden ser iguales o diferentes, en presencia de un reactivo, tal como acetato amónico, también en presencia de un ácido, tal como AcOH mientras se calienta, lo que proporciona un compuesto de fórmula **E-1**. La desprotección, como se ha indicado en el Esquema A, proporciona compuestos de fórmula **E-2**.

Esquema F

Ciertos intermedios de ácido carboxílico de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento indicado a continuación en el Esquema F.



Más específicamente, un éster metílico de fórmula **F-1** puede convertirse en su triflato correspondiente después de tratamiento con un reactivo de fórmula $(CF_3SO_2)_2NC_6H_5$, en presencia de una base, tal como Et_3N que proporciona un compuesto de fórmula **F-2**.

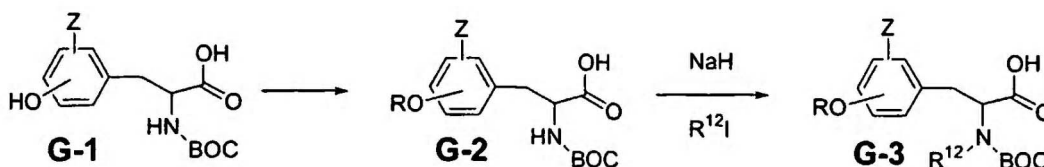
- 5 Después, el triflato de fórmula **F-2** se transforma en un ácido carboxílico de fórmula **F-3** después de tratamiento con gas monóxido de carbono, en presencia de un catalizador de paladio, tal como $Pd(OAc)_2$, también en presencia de una base, tal como carbonato potásico, también en presencia de un reactivo, tal como DPPF, en un disolvente, tal como DMF.

- 10 Después, el ácido de fórmula **F-3** se acopla a una amina de fórmula $HNR^{17}R^{18}$, en condiciones de acoplamiento de péptidos convencionales, usando un reactivo de acoplamiento, tal como PyBOP, en presencia de un aditivo de acoplamiento, tal como HOBT seguido de hidrólisis posterior del éster metílico con una base, tal como LiOH, en un disolvente acuoso, tal como THF acuoso y similares, proporcionó el intermedio diana, un compuesto de fórmula **F-4**.

El compuesto de fórmula **F-4** puede usarse según está en esquemas posteriores o puede desprotegerse usando condiciones convencionales conocidas por los expertos en la materia y usarse en esquemas posteriores.

15 Esquema G

Ciertos intermedios de ácido carboxílico de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento indicado a continuación en el Esquema G.



Esquema G

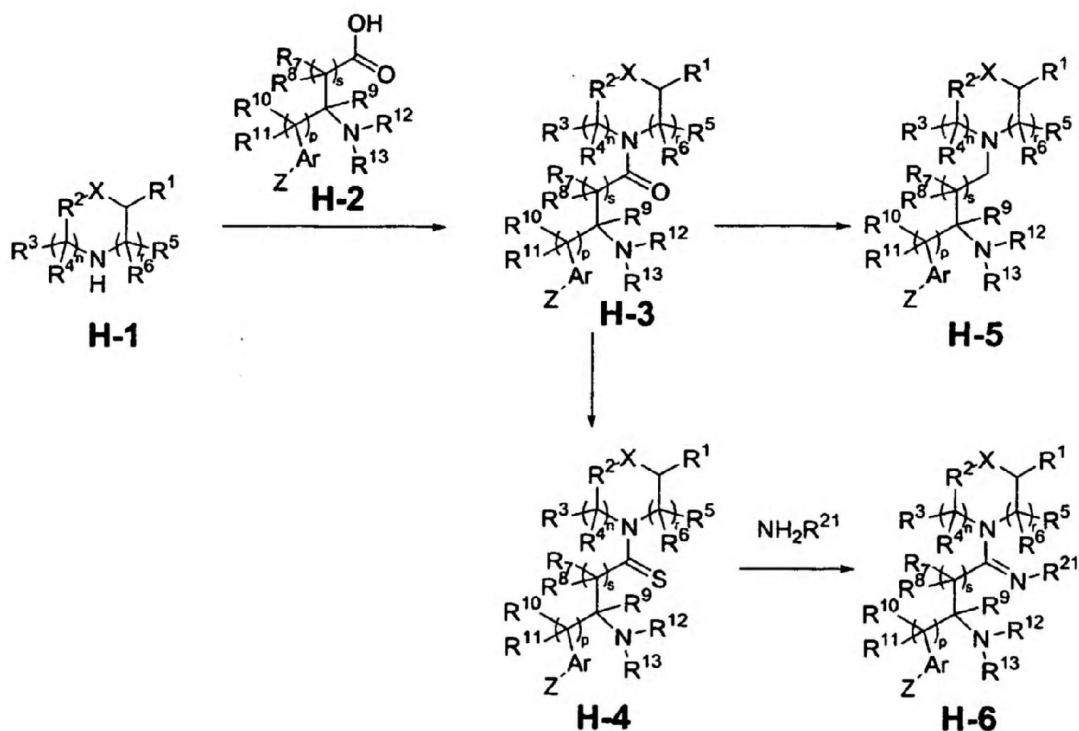
- 20 Un compuesto de ácido carboxílico de fórmula **G-1** se hace reaccionar con un reactivo electrófilo, tal como un yoduro de alquilo o bromuro de bencilo y similares, en presencia de una base, tal como NaH, para proporcionar el compuesto oxi sustituido de fórmula **G-2**.

Después, el compuesto de fórmula **G-2** se hace reaccionar adicionalmente con un reactivo electrófilo, tal como un compuesto de la fórmula $R^{12}I$, en presencia de una base, tal como NaH, lo que proporciona el intermedio de fórmula **G-3**.

- 25 El compuesto de fórmula **G-3** puede usarse según está en esquemas posteriores o puede desprotegerse usando condiciones convencionales conocidas por los expertos en la materia y usarse en esquemas posteriores.

Esquema H

Ciertos compuestos diana de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento indicado a continuación en el Esquema H.



Esquema H

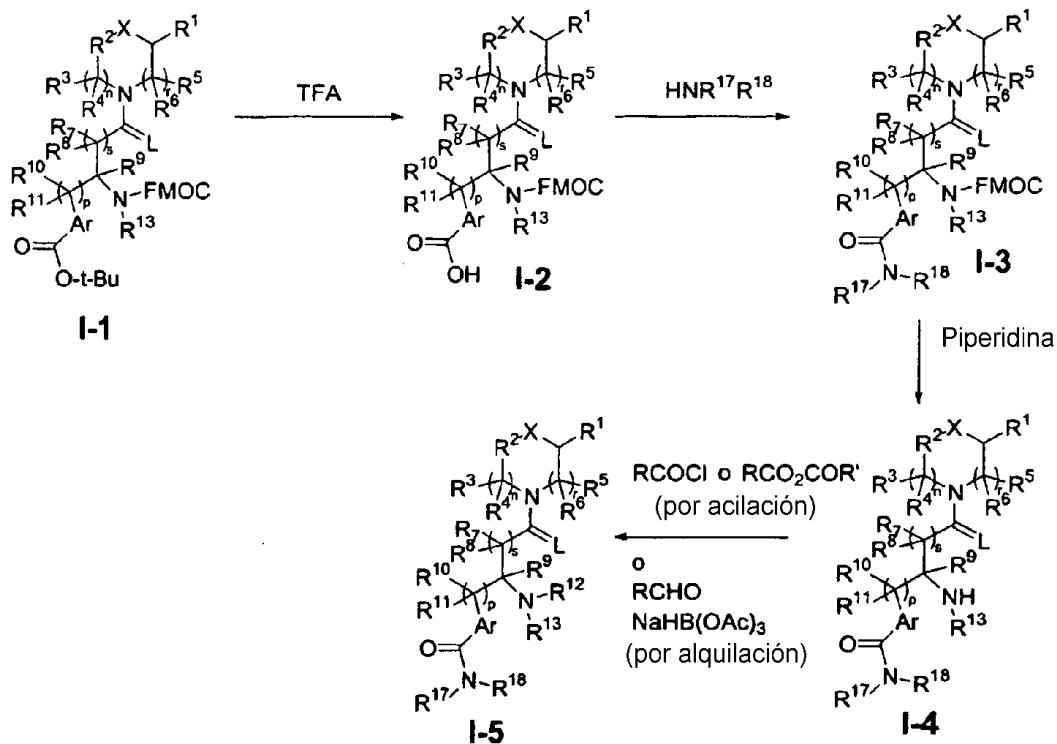
Más específicamente, ciertos compuestos inmediatos de la presente invención pueden prepararse acoplando un intermedio de fórmula H-1, la síntesis que se ha descrito en esquemas anteriores para diversos sustituyentes R^1 , con un ácido carboxílico de fórmula H-2, en condiciones de acoplamiento de péptidos convencionales, tales como en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como EDC o PyBop, también en presencia de un aditivo de acoplamiento, tal como HOBT, lo que proporciona un compuesto de fórmula H-3.

El compuesto de fórmula H-3 puede tratarse con reactivo de Lawesson, lo que proporciona un compuesto diana de fórmula H-4 y puede hacerse reaccionar posteriormente con una amina de fórmula NH_2R^{21} para proporcionar adicionalmente un compuesto diana de fórmula H-6.

Como alternativa, un compuesto de fórmula H-3 puede reducirse con un agente reductor, tal como borano, para proporcionar un compuesto diana de fórmula H-5.

Esquema I

Ciertos compuestos diana de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento indicado a continuación en el Esquema I.



Esquema I

Más específicamente, un compuesto de fórmula **I-1** puede desprotegerse después de tratamiento con un ácido, tal como TFA, HCl y similares para proporcionar un compuesto de fórmula **I-2**.

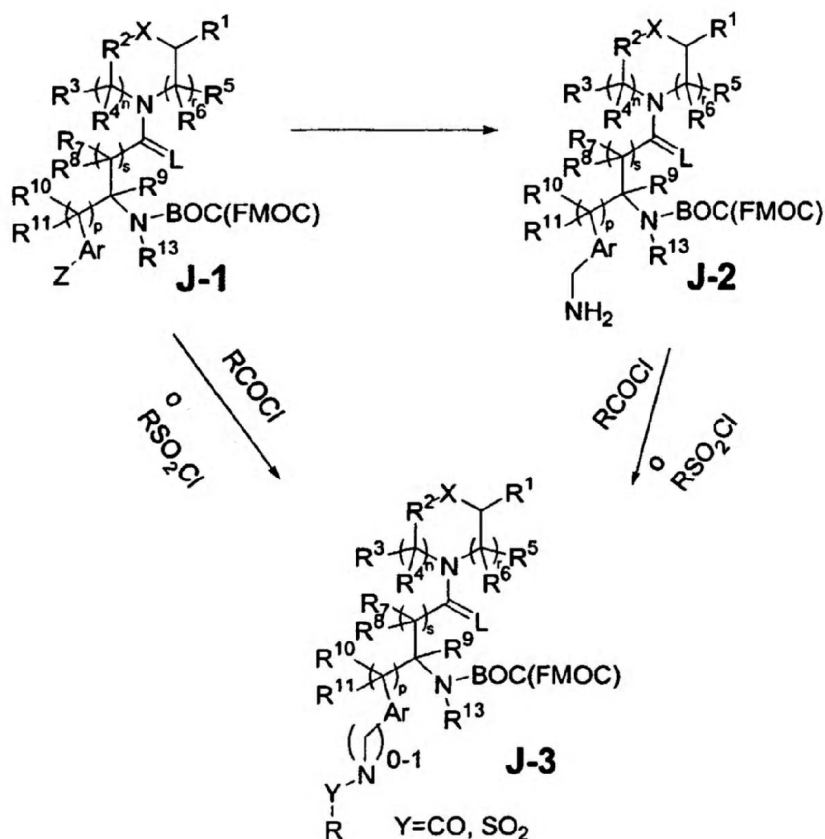
5 Un compuesto de fórmula **I-2** puede acoplarse además con una amina en condiciones de acoplamiento de péptidos convencionales como se ha descrito anteriormente para proporcionar un compuesto de fórmula **I-3**.

La desprotección de un compuesto de fórmula **I-3** puede efectuarse por tratamiento del compuesto con una base, tal como piperidina, lo que produce un compuesto de fórmula **I-4**.

10 El compuesto de fórmula **I-4** puede acilarse adicionalmente con un reactivo adecuado, tal como un cloruro de ácido de fórmula RC(O)Cl o un anhídrido de fórmula $\text{RCO}_2\text{C(O)R}'$, los que proporciona un compuesto de fórmula **I-5**, en la que R^{12} es un grupo acilo. Como alternativa, un compuesto de fórmula **I-4** puede alquilarse de forma reductora con un aldehído de fórmula RCHO en presencia de un agente reductor, tal como $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$, lo que proporciona un compuesto de fórmula **I-5**, en la que R^{12} es un grupo alquilo.

Esquema J

15 Ciertos compuestos diana de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento indicado a continuación en el Esquema J.



Esquema J

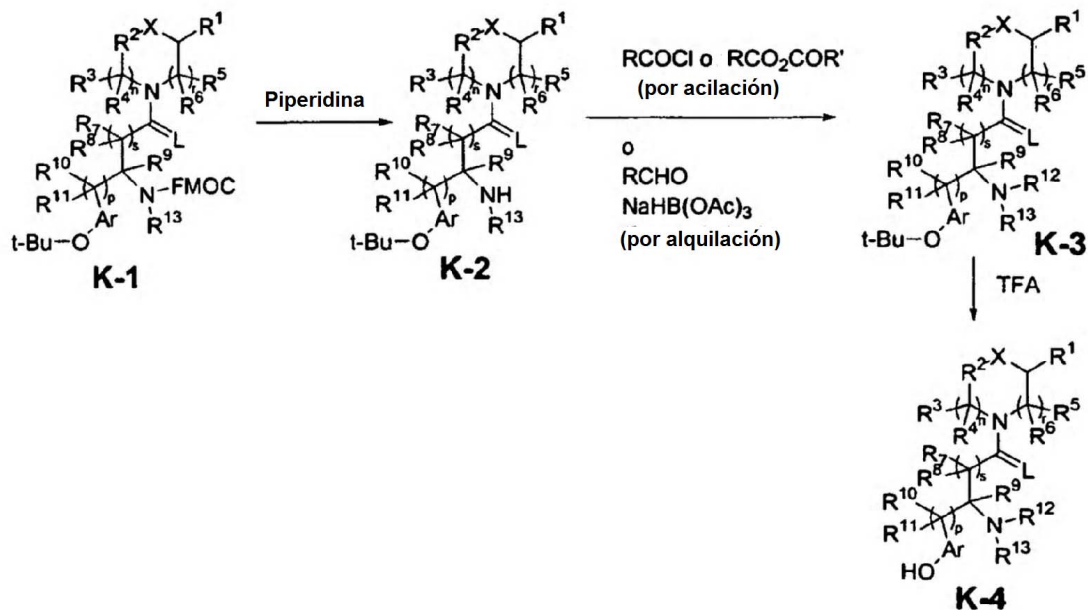
Más específicamente, un compuesto de fórmula J-1, en la que Z es CN, puede reducirse para dar un compuesto de fórmula J-2, usando condiciones de hidrogenación convencionales conocidas para un experto en la materia.

Después, el compuesto de fórmula **J-2** puede funcionalizarse adicionalmente por reacción con un cloruro de ácido de fórmula RC(O)Cl, para proporcionar compuestos acilados de amino de fórmula **J-3**, en la que Y es CO y hay un metileno. Como alternativa, un compuesto de fórmula **J-2** puede hacerse reaccionar con un cloruro de de fórmula RSO₂Cl para proporcionar una sulfonamida de fórmula **J-3**, en la que Y es SO₂ y hay un metileno.

Como alternativa, cuando Z es amino, después un compuesto de fórmula **J-1** puede funcionalizarse adicionalmente por reacción con un cloruro de ácido de fórmula RC(O)Cl para proporcionar compuestos de amino acilados de fórmula **J-3**, en la que Y es CO y no hay metileno. Como alternativa, un compuesto de fórmula **J-1** puede hacerse reaccionar con un cloruro de sulfonilo de fórmula RSO₂Cl para proporcionar una sulfonamida de fórmula **J-3**, en la que Y es SO₂ y no hay no metileno.

Esquema K

Ciertos compuestos diana de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento indicado a continuación en el Esquema K.



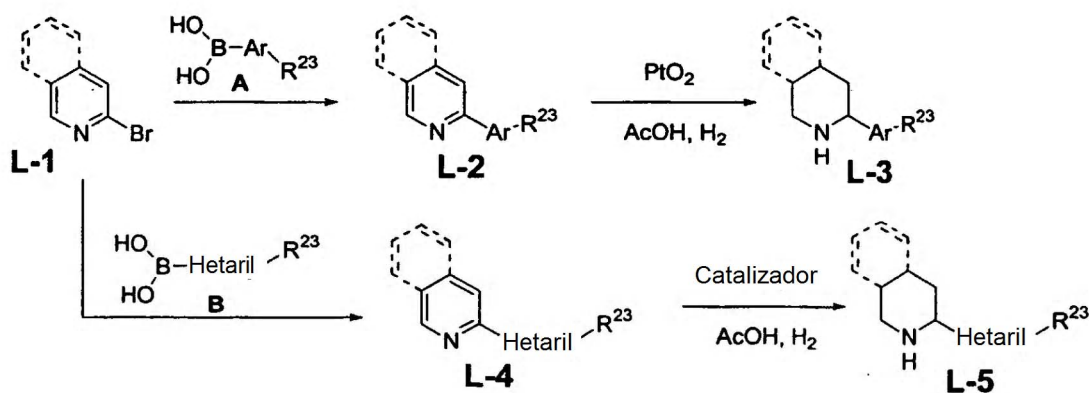
Esquema K

Más específicamente, un compuesto de fórmula **K-1** puede desprotegerse usando condiciones de desprotección convencionales conocidas por los expertos en la materia para proporcionar un compuesto de fórmula **K-2**.

- 5 El compuesto de fórmula **K-2** puede acilarse adicionalmente con un reactivo adecuado, tal como un cloruro de ácido de fórmula RC(O)Cl o un anhídrido de fórmula $\text{RCO}_2\text{C(O)R}'$, los que proporciona un compuesto de fórmula **K-3**, en la que R^{12} es un grupo acilo. Como alternativa, un compuesto de fórmula **K-2** puede alquilarse de forma reductora con un aldehído de fórmula RCHO en presencia de un agente reductor, tal como $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$, lo que proporciona un compuesto de fórmula **K-3**, en la que R^{12} es un grupo alquilo. La desprotección, como se ha descrito anteriormente, proporciona compuestos diana de la fórmula **K-4**.

10 **Esquema L**

Ciertos compuestos intermedios de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento indicado a continuación en el Esquema L.



Esquema L

- 15 Más específicamente, pueden prepararse ciertos intermedios de fórmula **L-3** y **L-5** por acoplamiento de Suzuki un bromuro de arilo o heteroarilo disponible en el mercado representado, pero sin limitación, por la fórmula **L-1** con un ácido borónico de arilo o heteroarilo representado, pero sin limitación, por compuestos de las fórmulas **A** y **B** que proporciona un compuesto de fórmula **L-2** o **L-4**, respectivamente. De una manera similar, el compuesto de fórmula

L-2 o L-4 puede reducirse usando condiciones de hidrogenación convencionales conocidas para un experto en la materia para proporcionar los intermedios L-3 y L-5.

Usando los esquemas sintéticos generales e intermedios descritos, y variando los materiales de partida apropiados y las condiciones de reacción como sabría hacer un experto en la materia, pueden sintetizarse en consecuencia los compuestos de la presente invención.

Ejemplos Sintéticos Específicos

Pueden prepararse compuestos específicos, que son representativos de la invención, de acuerdo con los siguientes ejemplos ofrecidos a modo de ilustración y no a modo de limitación. No se han hecho intentos para mejorar los rendimientos en ninguna de las reacciones. Un experto en la materia sabría como aumentar dichos rendimientos a través de variaciones habituales en tiempos, temperaturas, disolventes y/o reactivos de reacción.

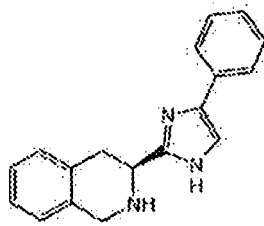
A menos que se indique otra cosa, las RMN ^1H se ejecutaron en un instrumento Bruker AC-300. Los análisis espectrales de masas se realizaron en un instrumento Fisons (instrumento de EM de electronebulización que funciona por HPLC de Hewlett-Packard).

Preparación Intermedios clave y Compuestos Ilustrados Seleccionados

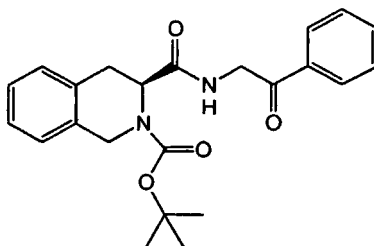
Ejemplos marcados con * no forman parte de la presente invención.

Ejemplo 1*

3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

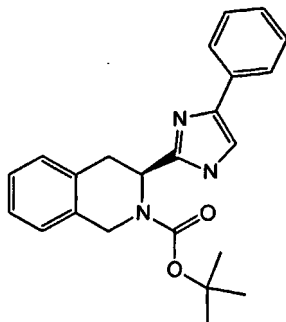


A. Éster *tert*-butílico del ácido 3-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico

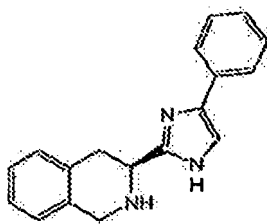


Se disolvieron 2-*tert*-butil éster del ácido 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxílico (2,77 g, 10 mmol) y 2-amino-1-fenil-etanona (1,71 g, 10 mmol) y HOBT (1-hidroxibenzotriazol) (2,70 g, 20 mmol) en diclorometano (100 ml). La solución se enfrió a 0 °C y después se añadió (4-dimetilamino-butyl)-etil-carbodiimida (2,29 g, 12 mmol) seguido de NMM (N-metil-morfolina) (1,31 g, 13 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente.

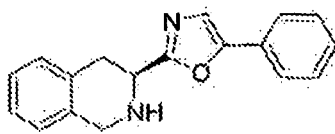
Después de 72 horas, la mezcla de reacción se extrajo con agua y la fase orgánica se extrajo consecutivamente con NaHCO_3 saturado, ácido cítrico 2 N y NaHCO_3 , se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para producir el producto del título en forma de una espuma de color amarillo. La cromatografía líquida (CL) indicó que el compuesto era 86 % puro (214 nm) y se usó sin purificación adicional.

B. Éster *tert*-butílico del ácido 3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4,-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico

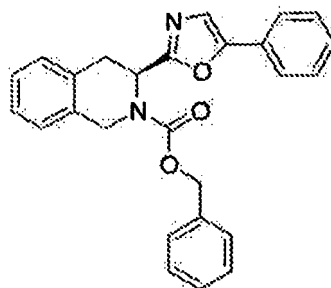
5 El producto preparado en la Etapa A anterior (3,55 g, 9 mmol), NH₄OAc (acetato amónico) (20,8 g, 270 mmol) y AcOH (ácido acético) (30 ml) se combinaron a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó en un baño de vapor durante aproximadamente 3 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de suspensión de hielo (400 g). A esta mezcla se le añadió hidróxido de amonio concentrado (50 ml) y éter etílico. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con una segunda porción de éter etílico. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir una espuma de color pardo. Esta muestra se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título purificado en forma de un polvo de color blanco. La CL indicó que la muestra era 96 % a 214 nm. PM (MH⁺) medido: 376

C. 3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

15 Se enfrió ácido trifluoroacético (TFA) (4 ml) en un tubo de ensayo a aproximadamente 0 °C. Después, al disolvente enfriado se le añadió el producto preparado en la Etapa B (0,75 g, 2 mmol) anterior. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante aproximadamente 45 minutos. Se retiró el exceso de TFA se retiró en una corriente de gas N₂. El residuo se repartió entre diclorometano (15 ml) y NaHCO₃ saturado. Después, la fase acuosa se extrajo de nuevo con una segunda porción de diclorometano y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron, para producir el compuesto del título en una solución de diclorometano. El filtrado se usó en la siguiente etapa sin purificación o aislamiento adicionales. PM (MH⁺) medido: 276

Ejemplo 2*3-(5-Fenil-oxazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

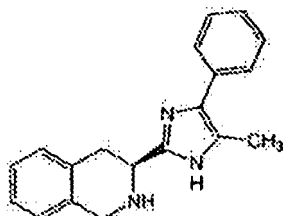
25 La deshidratación de éster bencílico del ácido 3-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (preparado de una manera similar que el éster *tert*-butílico del ácido 3-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico del Ejemplo 1) con POCl₃, produjo el siguiente compuesto intermedio:



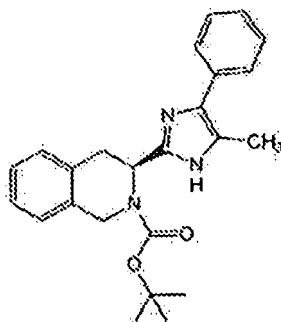
El grupo CBZ se eliminó fácilmente del oxazol resultante por tratamiento con yodotrimetilsilano. El intermedio de noramina oxazol pudo llevarse para preparar diversos compuestos ilustrados.

Ejemplo 3*

5 3-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina

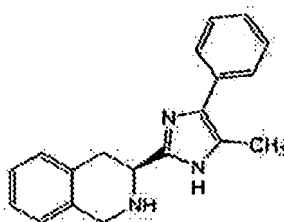


A. Éster *terc*-butílico del ácido 3-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-2il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico



- 10 Se combinó éster *terc*-butílico del ácido 3-formil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (1,83 g, 7 mmol) con AcOH (25 ml) a lo que se le añadió inmediatamente 1-fenil-propano-1,2-diona (3,11 g, 21 mmol) y NH₄OAc (13,49 g, 175 mmol). Después, la mezcla de reacción se colocó en un baño de vapor y se calentó en una atmósfera de argón durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y después se añadió a una suspensión de hielo (44 g). La mezcla resultante se basificó mediante la adición de NH₄OH concentrado (50 ml) y después se extrajo dos veces con éter dietílico (cada una 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir el producto en bruto. Este material se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. PM (MH⁺) medido: 390

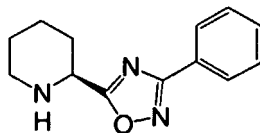
B. 3-(5-metil)-4-fenil)-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina



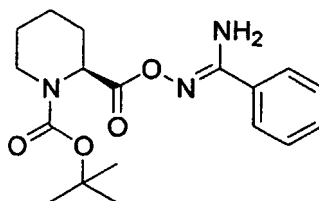
- 20 A una solución de TFA (5 ml) enfriada a aproximadamente 0 °C, se le añadió el compuesto preparado en la Etapa A anterior (1,10 g, 2,82 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos. Después, la

mezcla de reacción se retiró del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente. El exceso de TFA se retiró en una corriente de N_2 . El residuo se repartió entre $NaHCO_3$ saturado y diclorometano. La fase acuosa se lavó con una segunda porción de diclorometano y las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y después se filtró para producir el producto del título en forma de una solución en diclorometano, que se usó sin purificación o aislamiento adicionales.

5 Ejemplo 4* (S)-2-(3-Fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina

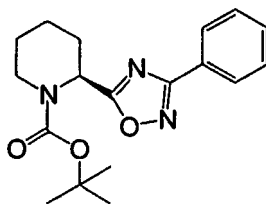


A. O-Acilamidoxima



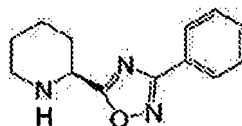
10 Una solución de ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-piperidinacarboxílico (0,229 g, 1,00 mmol) y N-hidroxibenzamidina (0,140 g, 1,03 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió en un baño de hielo. Después de una hora, se añadieron secuencialmente con agitación HOBT (0,27 g, 2,0 mmol), NMM (0,24 ml, 2,2 mmol) y EDCI (0,25 g, 1,3 mmol) y la solución de color amarillo resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de la desaparición de los materiales de partida supervisada por tlc, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua fría. La fase orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, una solución acuosa 2 N de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración y la evaporación, el residuo (0,216 g de un aceite de color amarillo brillante) se analizó y se determinó que era O-
15 acilamidoxima de pureza suficiente (HPLC: 77 % @ 254 nm, 75 % @ 214 nm) para la siguiente reacción. EM (ES^+) (intensidad relativa): 348,3 (100) (M+1).

20 B. Éster *tert*-butílico del ácido (S)-2-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-carboxílico



Una solución de la O-acylamidoxima en bruto (0,216 g) en piridina (10 ml) se calentó a reflujo. Después de cuatro horas, el análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío, proporcionando un residuo que se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente:hexano - EtOAc 3:1, v/v). Se obtuvieron 0,132 g [40 % en dos etapas] de oxadiazol) en forma de un aceite incoloro. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,48 [(9H, s) solapamiento 2H, m], 1,73 (2H, dt, $J = 13,4, 2,7$ Hz), 1,94 (1H, m), 2,38 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 3,04 (1H, t a), 4,11 (1H, s a) 5,65 (1H, d a), 7,44 - 7,56 (3H, m), 8,09 (2H, dd, $J = 7,4, 2,8$ Hz); EM (ES^+) (intensidad relativa): 274 (100) (M-*t*Bu), 681 (85) (2M+Na).

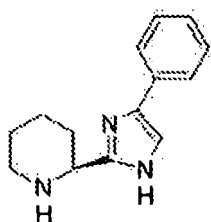
30 C. (S)-2-(3-Fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina



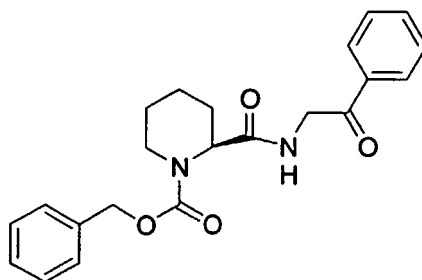
- Una solución enfriada con hielo de TFA al 10 % en diclorometano se añadió en una porción a la piperidina protegida con t-Boc (0,132 g, 0,40 mmol). La reacción se puso en un baño de hielo y se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de la desaparición de los materiales de partida supervisada por tlc, la reacción se diluyó con acetonitrilo y se concentró al vacío a temperatura ambiente. Se obtuvieron 0,186 g (100 % para bis sal TFA) de la piperidina del título en forma de una cera de color beige. El análisis por HPLC mostró que el producto en bruto tenía una pureza del 100 % @ 254 nm y 214 nm. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,72 (1H, t a), 1,89 (3H, m), 2,20 (1H, dt a), 2,42 (1H, d a), 3,17 (1H, t a), 3,59 (1H, d a), 4,68 (1H, dd, J = 9,7, 3,5 Hz), 7,41 - 7,53 (3H, m), 7,98 (2H, d, J = 8,1 Hz); EM (ES⁺) (intensidad relativa): 230 (100) (M+1).

Ejemplo 5*

- 10 2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidina

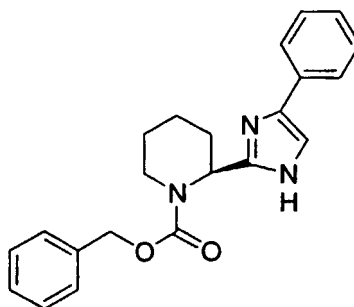


A. Éster bencílico del ácido 2-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil)piperidin-1-carboxílico



- 15 Se mezclaron ácido (S)-1-(carbobenciloxi)-2-piperidinacarboxílico (15,8 g, 60 mmol), clorhidrato de 2-amino-1-feniletanona (10,30 g, 60 mmol) y HOBT (1-hidroxibenzotriazol) (16,20 g, 120 mmol) en diclorometano (400 ml). La mezcla en agitación se enfrió a 0 °C y después se añadieron (4-dimetilaminobutil)-etil-carbodiimida (14,90 g, 78 mmol) y NMM (N-metil-morfolina) (7,27 g, 72 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se trató con agua, y el sólido resultante se filtró. La fase orgánica del filtrado se separó y se lavó de forma consecutiva con NaHCO₃ saturado, ácido cítrico 2 N y una vez más con NaHCO₃, después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir el producto del título éster bencílico del ácido 2-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico en forma de un aceite de color amarillo, que se usó sin purificación adicional.

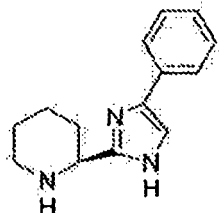
B. Éster bencílico del ácido 2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico



- 25 Se mezclaron éster bencílico del ácido 2-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico (22,83 g, 60 mmol), NH₄OAc (acetato amónico) (63,5 g, 824 mmol), AcOH (ácido acético) (30 ml) y xileno (350 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó con agitación en un baño de aceite a 165 °C durante aproximadamente

6 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 31,24 g de un polvo de color blanquecino. Esta muestra se trituró en éter etílico (100 ml), se filtró y se enjuagó abundantemente con éter etílico para producir 15,12 g (70 % en dos etapas) del producto deseado éster bencílico del ácido 2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. El análisis por HPLC mostró que el compuesto era 100 % puro a 254 nm y 98,1 % puro a 214nm.

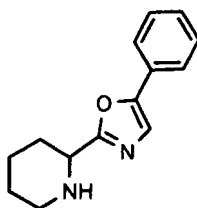
C. 2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidina



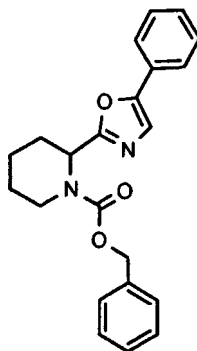
Se añadió éster bencílico del ácido 2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (7,50 g, 20,75 mmol) suspendido en etanol (200 ml) a un frasco Parr en una atmósfera inerte de Ar que contenía 0,75 g de Pd al 10 %/C. Después, la muestra se trató con hidrógeno durante 48 horas a una presión de 0,35 MPa (45 psi). La mezcla resultante se filtró a través de Dicalite y se concentró a presión reducida para dar 5,45 g de un aceite de color pardo. Este material se trituró de forma consecutiva con éter etílico y después acetonitrilo enfriado con hielo (10 ml). El sólido resultante se filtró y se enjuagó con 5 ml de acetonitrilo enfriado con hielo para producir 2,86 g (61 %) de la 2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidina deseada en forma de un sólido de color blanco, que fue 99,6 % pura por HPLC a 254 y 214 nm. (CL/EM; PM (MH^+) medido: 228)

Ejemplo 6*

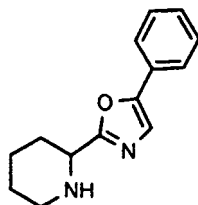
2-(5-Fenil-oxazol-2-il)-piperidina



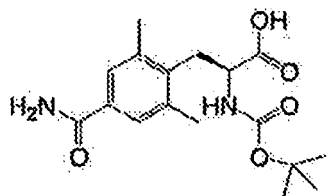
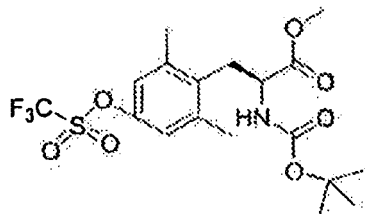
C. Éster bencílico del ácido 2-(5-Fenil-oxazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico



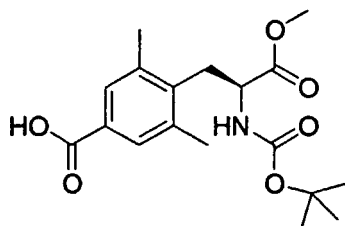
A 0,8 g (2,0 mmol) de éster bencílico del ácido 2-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico se les añadieron 4 ml de oxicluro de fósforo. La mezcla resultante se calentó a 120 °C en una atmósfera de argón durante una hora. La mezcla se vertió sobre hielo y el pH se ajustó a pH ~7 con adición de una solución hidróxido de amonio. La solución resultante se extrajo tres veces con cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar un aceite de color pardo. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se filtró a través de un lecho de gel de sílice. Después, el lecho se enjuagó con una solución al 5 % de metanol en cloroformo. El filtrado se concentró a 0,56 g (1,5 mmol, rendimiento en bruto 75 %) de éster bencílico del ácido 2-(5-fenil-oxazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico, un aceite de color pardo. El aceite fue 80 % puro por análisis CL y se usó como tal sin purificación adicional.

D. 2-(5-Fenil-oxazol-2-il)-piperidina

5 A una solución de 0,56 g (1,5 mmol) de éster bencílico del ácido 2-(5-fenil-oxazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico en 5 ml de cloroformo, enfriada en un baño de hielo en una atmósfera de argón, se le añadieron 5 ml de yoduro de trimetilsililo. La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante cinco horas. A la mezcla de reacción se le añadieron 10 ml de metanol y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla resultante se repartió entre éter dietílico y ácido clorhídrico 2 N. La fase acuosa se separó, se basificó con hidróxido sódico 2 N y se extrajo dos veces con éter dietílico. Los extractos combinados de éter etílico se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar 0,20 g (0,88 mmol, rendimiento del 58 %) de un aceite de color amarillo. El aceite fue 98 % puro por análisis de CL.

Ejemplo 7*Ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propiónicoA. Éster metílico del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(2,6-dimetil-4-trifluorometanosulfonilfenil)-propiónico

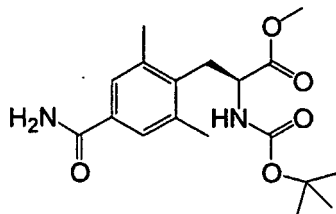
15 A una solución fría de boc-L-(2,6-dime)Tyr-OMe (7,0 g, 21,6 mmol) y N-feniltrifluorometanosulfonimida (7,9 g, 22,0 mmol) en diclorometano (60 ml) se añadió trietilamina (3,25 ml, 23,3 mmol). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y se calentó lentamente a ta. Después de la desaparición de los materiales de partida supervisada por tlc, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La fase orgánica separada se lavó con una solución acuosa 1 N de NaOH y agua, y se secó sobre Na₂SO₄ durante una noche. Después de la filtración y la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente:EtOAc-hexano, 3:7 v/v) para dar el triflato del título. 9,74 g, 99 %; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,36 (9H, s), 2,39 (6H, s), 3,06 (2H, d, J = 7,7 Hz), 3,64 (3H, s), 4,51-4,59 (1H, m), 5,12 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,92 (2H, s); EM (ES+) (intensidad relativa): 355,8 (100) (M-Boc)⁺.

B. Ácido (S)-4-(2-terc-butoxicarbonilamino-2-metoxicarboniletil)-3,5-dimetilbenzoico

25 Una suspensión del triflato (9,68 g, 21,3 mmol), K₂CO₃ (14,1 g, 0,102 mol), Pd(OAc)₂ (0,48 g, 2,13 mmol) y 1,1'-

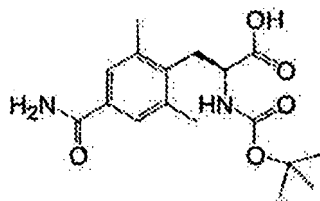
5 bis(difenilfosfino)ferroceno (DPPF, 2,56 g, 4,47 mmol) en DMF (48 ml) se burbujeó en CO gaseoso en 15 min. La mezcla se calentó a 60 °C durante 8 h con un globo de CO. La mezcla fría se repartió entre NaHCO₃ y EtOAc, y se filtró. La fase acuosa se separó, se acidificó con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico, se extrajo con EtOAc y finalmente se secó sobre Na₂SO₄. La recristalización en EtOAc-hexano proporcionó el ácido del título. 7,05 g, 94 %; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,36 (9H, s), 2,42 (6H, s), 3,14 (2H, J = 7,4 Hz), 3,65 (3H, s), 4,57-4,59 (1H, m), 5,14 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,75 (2H, s); EM(ES+) (intensidad relativa): 251,9 (100) (M-Boc)⁺.

C. Éster metílico del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)propiónico



10 A una solución en agitación del ácido benzoico de la Etapa B (3,00 g, 8,54 mmol), PyBOP (6,68 g, 12,8 mmol) y HOBT (1,74 g, 12,8 mmol) en DMF (36 ml) se le añadió DIPEA (5,96 ml, 34,2 mmol) y NH₄Cl (0,92 g, 17,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 40 min antes de repartirla entre una solución acuosa de NH₄Cl y EtOAc. La fase orgánica separada se lavó con una solución acuosa 2 N de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ durante una noche. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: EtOAc) para dar la amida del título. 3,00 g, 100 %; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,36 (9H, s), 2,39 (6H, s), 3,11 (2H, J = 7,2 Hz), 3,65 (3H, s), 4,53-4,56 (1H, m), 5,12 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,65 (1H, s a), 6,09 (1H, s a), 7,46 (2H, s); EM (ES+) (intensidad relativa): 250,9 (100) (M-Boc)⁺.

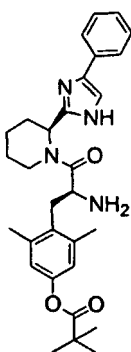
D. Ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)propiónico



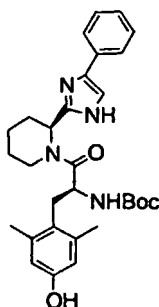
20 A una solución enfriada con hielo del éster metílico de la Etapa C (2,99 g, 8,54 mmol) en THF (50 ml) se añadió una solución acuosa de LiOH (1 N, 50 ml) y se agitó a 0 °C. Después de la desaparición de los materiales de partida supervisada por tlc, los disolventes orgánicos se retiraron y la fase acuosa se neutralizó con HCl 1 N enfriado a 0 °C, se extrajo con EtOAc y finalmente se secó sobre Na₂SO₄ durante una noche. La filtración y la evaporación a sequedad condujeron al ácido del título. 2,51 g, 87 %; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,30 (9H, s), 2,32 (6H, s), 2,95(1H, dd, J = 8,8, 13,9 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 6,2, 14,0 Hz), 4,02-4,12 (1H, m), 7,18-7,23 (2H, m), 7,48 (2H, s), 7,80 (1H, s); EM(ES+) (intensidad relativa): 236,9 (6) (M-Boc)⁺.

Ejemplo 8*:

Éster 4-{2-Amino-3-oxo-3-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-propil}-3,5-dimetil-fenílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico

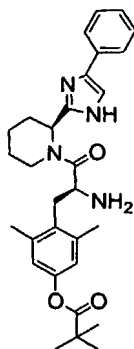


A. Éster *tert*-butílico del ácido {1-(4-hidroxi-2,6-dimetil-bencil)-2-oxo-2-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-etil}-carbámico



5 A una mezcla de 114 mg (0,5 mmol) de 2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidina, 155 mg (0,5 mmol) de ácido 2-*tert*-
 10 butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)-propiónico, 135 mg (1,0 mmol) de hidrato de hidroxibenzotriazol y
 115 mg (0,6 mmol) de clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, se le añadió 1 ml de
 dimetilformamida. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de argón
 durante una noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con
 ácido cítrico, una solución de bicarbonato sódico y agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se
 obtuvieron 214 mg (0,41 mmol, rendimiento del 82 %) del producto en bruto éster *tert*-butílico del ácido {1-(4-hidroxi-
 2,6-dimetil-bencil)-2-oxo-2-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-etil}-carbámico, que se usó para la siguiente
 etapa sin purificación adicional.

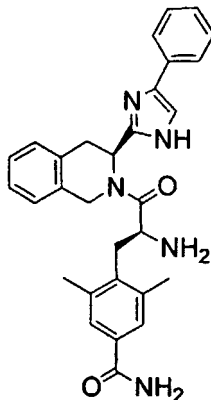
B. Éster 4-{2-amino-3-oxo-3-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-propil}-3,5-dimetil-fenílico del ácido 2,2-dimetil-
 propiónico



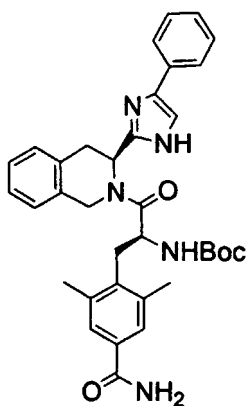
15 A una solución de éster *tert*-butílico del ácido {1-(4-hidroxi-2,6-dimetil-bencil)-2-oxo-2-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-
 piperidin-1-il]-etil}-carbámico en 5 ml de cloroformo, enfriada en un baño de hielo, en una atmósfera de argón, se le
 añadieron 62 μ L de cloruro de 2,2-dimetilpropionilo (0,5 mmol), seguido de 75 μ L (0,5 mmol) de DBU. La mezcla se
 dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El análisis por CL indicó que la
 20 reacción se había completado. A esta mezcla se le añadió 1 ml de ácido trifluoroacético. Después de agitar durante
 2 horas, el análisis por CL indicó que la reacción estaba ~50 % completa. Se añadió 1 ml adicional de ácido
 trifluoroacético. Después de agitar una hora más, el análisis por CL indicó que la reacción se había completado. La
 mezcla se concentró y se purificó en una CL prep. de Gilson. Se obtuvieron 61 mg (0,10 mmol, rendimiento del 25
 %) del producto 4-{2-amino-3-oxo-3-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-propil}-3,5-dimetil-fenil éster del ácido
 2,2-dimetil-propiónico en forma de un polvo de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1,08-1,75 (13H, m), 1,88-
 2,22 (3H, m), 2,41-2,69 (4H, m), 3,12-3,53 (3H, m), 4,57-5,02 (3H, m), 5,88 (0,3H, t), 6,60 (0,3H, s), 6,85 (1H, s),
 7,39-7,88 (6H, m). TLC (90:9:1, CHCl_3 :MeOH: NH_4OH) Fr = 0,50 EM(ES+) (intensidad relativa): 503,0 (100).

Ejemplos 9

Isómero S,S de 4-{2-amino-3-oxo-3-[3-(4-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propil}-3,5-dimetil-benzamida

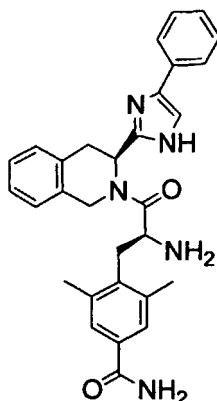


- 5 A. Éster *tert*-butílico del ácido {1-(4-carbamoil)-2,6-dimetil-bencil)-2-oxo-2-oxo-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-etil}-carbámico



- 10 A una mezcla de 220 mg (0,8 mmol) de 3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, 269 mg (0,8 mmol) de ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propiónico, 216 mg (1,6 mmol) de hidrato de hidroxibenzotriazol y 184 mg (0,96 mmol) de clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida se le añadieron 3 ml de dimetilformamida. La mezcla resultante se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Después, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto, éster *tert*-butílico del ácido {1-(4-carbamoil-2,6-dimetil-bencil)-2-oxo-2-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-etil}-carbámico, se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 15

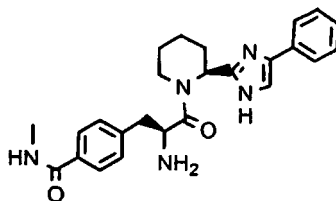
B. Isómero S,S de 4-{2-amino-3-oxo-3-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propil}-3,5-dimetil-benzamida



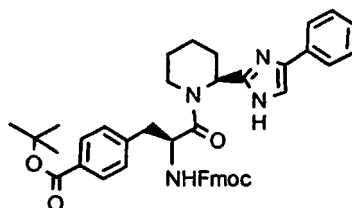
- 5 A 0,8 mmol de éster *terc*-butílico del ácido {1-(4-carbamoil-2,6-dimetil-bencil)-2-oxo-2-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-etil}-carbámico enfriados en un baño de hielo en una atmósfera de argón, se le añadieron 3 ml de ácido trifluoroacético. Después de agitar durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró y se purificó en un sistema de CL prep. Gilson. Se obtuvieron 79 mg (0,13 mmol) de del isómero S,S puro de 4-{2-amino-3-oxo-3-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propil}-3,5-dimetil-benzamida y 58 mg (0,09 mmol) de una mezcla de diastereómeros para un total de 137 mg (0,22 mmol, rendimiento del 28 %). Datos para isómero "puro"
- 10 (puede contener una traza de otro isómero como fue evidente por tlc): RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 1,85 (0,5H, dd), 2,13-2,51 (6H, m), 2,91 (0,4H, dd), 3,18-3,52 (4H, m), 3,70 (0,5H, d), 4,28-4,47 (1H, m), 4,60-5,06 (2,5H, m), 5,62 (0,5H, t), 6,95-7,90 (13H, m). TLC (90:9:1, CHCl₃:MeOH:NH₄OH) Fr = 0,31 mayor, 0,23 menor EM(ES⁺) (intensidad relativa): 494,1 (100).

Ejemplo 10

- 15 4-{2-Amino-3-oxo-3-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-propil}-N-metil-benzamida

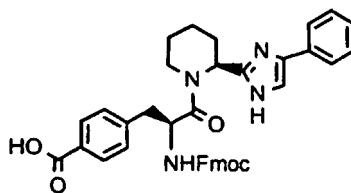


A. Éster *terc*-butílico del ácido 4-(2-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-3-oxo-3-(2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il)-propil)-benzoico



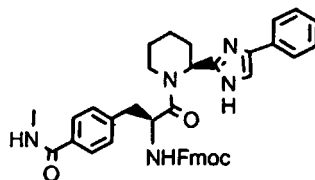
- 20 A una mezcla de 182 mg (0,8 mmol) de 2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidina, 390 mg (0,8 mmol) de *terc*-butil éster del ácido 4-[2-carboxi-2-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-etil]-benzoico, 216 mg (1,6 mmol) de clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida y 192 mg de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, se le añadieron 2,5 ml de dimetilformamida. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar
- 25 670 mg del producto en bruto.

B. Ácido 4-{2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-oxo-3-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1il]-propil}-benzoico



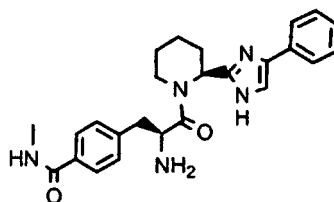
5 A 670 mg del producto de la etapa A (en bruto, pero se asumió que era 0,8 mmol basándose en la reacción anterior), enfriado en un baño de hielo en una atmósfera de argón, se le añadieron 3 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla
 10 resultante se dejó volver lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. Después, la mezcla se repartió entre una solución saturada de NaHCO₃ y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar 139 mg de un sólido de color blanco (83 % puro por CL). La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar 0,10 g de un aceite de color amarillo (70 % puro por CL). Se obtuvo un total de 239 mg (0,37 mmol, rendimiento del 47 %) del producto del título en bruto.

C. Éster 9H-Fluoren-9-ilmetílico del ácido {1-(4-metilcarbamoilbencil)-2-oxo-2-[2-(4-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-etil}-carbámico



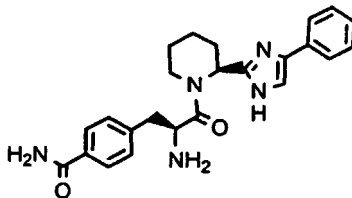
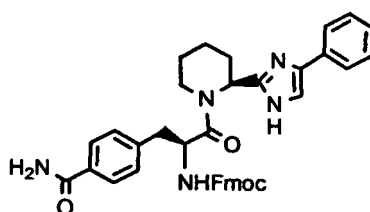
15 A una mezcla de 150 mg (0,23 mmol) del producto de la etapa B, 17 mg (0,25 mmol) de clorhidrato de metilamina, 27 uL (0,25 mmol) de N-metilmorfolina, 62 mg (0,46 mmol) de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol y 57 mg (0,3 mmol) de clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, se le añadieron 2 ml de dimetilformamida. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 5,5 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua, y se separó. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se obtuvieron 148 mg (0,21 mmol, rendimiento del 92 %) del producto en bruto.

20 D. 4-{2-Amino-3-oxo-3-[fenil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-b1]-propil}-N-metil-benzamida

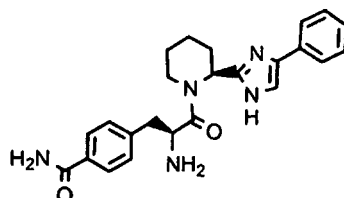


25 A una solución de 148 mg (0,21 mmol) del producto de la etapa C en 2 ml de cloroformo, se le añadieron 2 ml de piperidina. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 3,5 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó en un sistema de CL prep. Gilson. El producto se liofilizó para obtener 47 mg (0,08 mmol, rendimiento del 48 %) del producto deseado en forma de un polvo de color blanco, que se asumió que era una sal TFA. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 1,20-1,45 (2H, m), 1,50-1,80 (4H, m), 1,90-2,40 (2H, m), 2,90 (3H, d), 2,95-3,21 (2H, m), 3,78 (1H, m), 4,54 (1H, d), 5,12 (1H, s), 5,92 (1H, t), 7,28 (1H, d), 7,33-7,88 (10H, m). TLC (90:9:9, CHCl₃:MeOH:NH₄OH) Fr = 0,33

Ejemplo 11

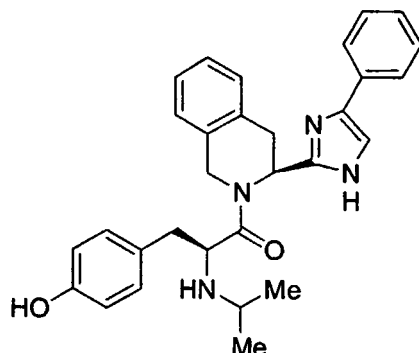
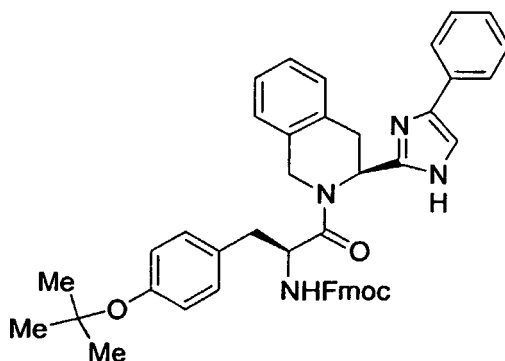
4-{2-Amino-3-oxo-3-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-propil}-benzamida5 A. Éster 9H-Fluoren-9-ilmetilico del ácido {1-[4-carbamoil-bencil)-2-oxo-2-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-etil}-carbámico

10 A una mezcla de 138 mg (0,5 mmol) de 2-(4-Fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidina, 215 mg (0,5 mmol) de 3-(4-ácido carbamoil-fenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico, 135 mg (1,0 mmol) de hidrato de hidroxibenzotriazol y 115 mg (0,6 mmol) de clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, se le añadieron 2 ml de dimetilformamida. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente, en una atmósfera de argón durante una noche. Después, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar un aceite de color amarillo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

B. 4-{2-Amino-3-oxo-3-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-propil}-benzamida

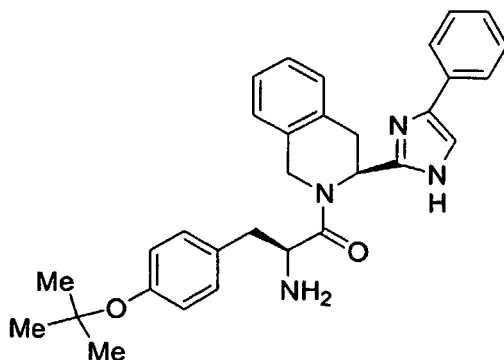
15 A una solución del producto de la etapa A (se asumió que era 0,5 mmol, basándose en la etapa anterior), en 4 ml de cloroformo, se le añadió 1 ml de piperidina. La mezcla se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Después, la mezcla se concentró y el residuo se purificó en un sistema de CL prep. Gilson. Mediante CL, se determinó que el compuesto era una mezcla 88:12 de diastereómeros, predominando el isómero S,S (como el representado). Se obtuvieron 48 mg (0,083 mmol, rendimiento del 17 %) del producto en forma de un polvo amarillo pálido que se asumió que era una sal TFA. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 3,10-3,58 (4H, m), 4,20 (0,2H, d), 4,68-5,06 (3H, m), 5,33 (0,2H, m), 5,63 (1H, m), 5,85 (0,2H, m), 7,01-7,23 (2H, m), 7,25-7,67 (10H, m), 7,69-7,88 (3H, m). TLC (90:9:9, CHCl₃:MeOH:NH₄OH) Fr = 0,53 (menor), 0,60 (mayor).

Ejemplo 12

3-(4-hidroxifenil)-2-isopropilamino-1-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propan-1-ona5 A. Éster 9H-Fluoren-9-ilmetílico del ácido {1-(4-*terc*-butoxi-bencil)-2-oxo-2-[3-(4-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-etil}-carbámico

10 Se disolvió ácido 3-(4-*terc*-butoxi-fenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico (1,93 g, 4,2 mmol) en diclorometano (100 ml), se enfrió a 0 °C y después se añadió N-metilmorfolina (0,42 g, 4,2 mmol) pura, seguido de cloroforniato de isobutilo (0,52 ml, 4 mmol). Después de 1,25 horas, se añadió 3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (1,10 g, 4 mmol) pura y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la reacción se extrajo con agua, después NaHCO₃ saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 2,53 g (88 %) del producto deseado, 9H-fluoren-9-ilmetil éster del ácido {1-(4-*terc*-butoxi-bencil)-2-oxo-2-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-etil}-carbámico en forma de una espuma de color pardo, que se usó sin purificación adicional.

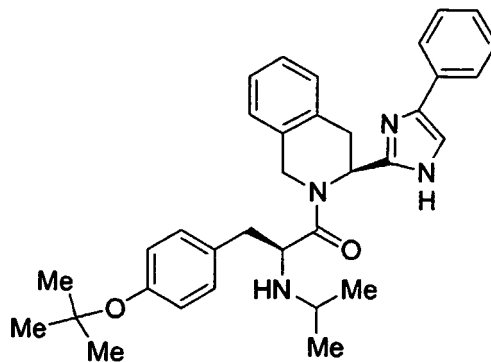
15 (CL/EM; PM (MH⁺) Medido: 717)

B. 2-amino-3-(4-*terc*-butoxi-fenil)-1-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propan-1-ona

Se añadió piperidina en metanol (20 %; 2 ml) a 9H-fluoren-9-ilmetil éster del ácido {1-(4-*terc*-butoxi-bencil)-2-oxo-2-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-etil}-carbámico (0,20 g, 0,28 mmol) a temperatura

ambiente. Después de 30 minutos, la reacción se concentró a presión reducida y los 200 mg restantes del producto deseado, 2-amino-3-(4-*tert*-butoxi-fenil)-1-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propan-1-ona, se usaron como tales sin purificación adicional (CL/EM; PM (MH⁺) medido: 495).

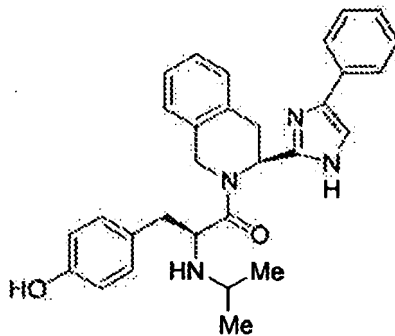
C. 3-(4-*tert*-butoxi-fenil)-2-isopropilamino-1-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propan-1-ona



5

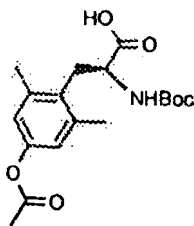
Se disolvió 2-amino-3-(4-*tert*-butoxi-fenil)-1-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propan-1-ona (0,145 g, 0,29 mmol) en 1,2-dicloroetano (12 ml). Se añadió acetona (0,068 g, 1,17 mmol) a la solución, seguido de ácido acético (0,018 g, 0,29 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,10 g, 0,47 mmol). Después de 3 horas, la reacción se trató con NaHCO₃ acuso saturado (5 ml) y se agitó durante 1 hora. Después, las fases se separaron, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 0,16 g de un aceite transparente. Este aceite se trató con éter etílico (2 ml) y el sólido resultante se filtró y se enjuagó con éter etílico para dar 60 mg (38 %) de del producto deseado, 3-(4-*tert*-butoxifenil)-2-isopropilamino-1-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propan-1-ona, en forma de un sólido de color blanco, que se demostró que era 100 % puro por HPLC a 254 y 214 nm, (CL/EM; PM (MH⁺) medido: 537).

D. 3-(4-hidroxi-fenil)-2-isopropilamino-1-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propan-1-ona

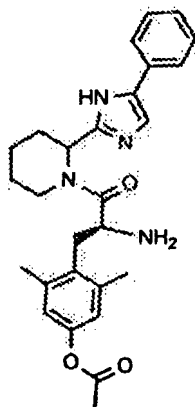
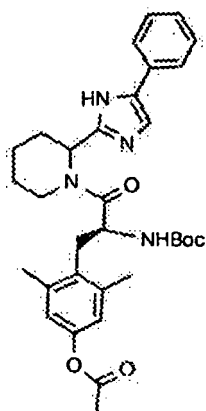


Se añadió 3-(4-*tert*-butoxi-fenil)-2-isopropilamino-1-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propan-1-ona (0,086 g, 0,16 mmol) a ácido trifluoroacético enfriado con hielo (3 ml). Después de 1,5 horas, la reacción se concentró a presión reducida para dar un aceite transparente. Este material se purificó mediante una HPLC preparativa Gilson, dando como resultado el aislamiento del producto deseado 3-(4-hidroxi-fenil)-2-isopropilamino-1-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propan-1-ona en forma de un sólido de color blanco después de liofilización, que se demostró que era 100 % puro por HPLC a 254 y 214 nm, (CL/EM; PM (MH⁺) medido: 481).

20

Ejemplo 13*Ácido 3-(4-acetoxi-2,6-dimetil-fenil)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propiónico

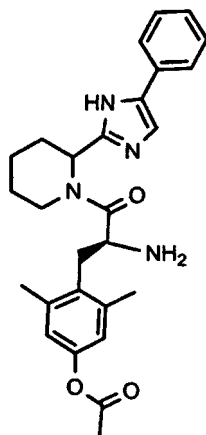
- 5 A una solución de 0,77 g (2,5 mmol) de ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propiónico y 3 ml de una solución 3 N de hidróxido sódico, enfriada en un baño de hielo, se le añadieron gota a gota 0,89 ml (9,4 mmol) de anhídrido acético durante aproximadamente 30 segundos. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se acidificó mediante la adición de 4,5 ml de ácido clorhídrico 2 N. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar un aceite transparente. El producto del título se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

10 Ejemplo 14*Éster 4-{2-Amino-3-oxo-3-[2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-propil}-3,5-dimetil-fenílico del ácido acéticoA. Éster 4-{2-*tert*-Butoxicarbonilamino-3-oxo-3-[2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-propil}-3,5-dimetil-fenílico del ácido acético

- 15 A una mezcla de 0,377 g (1,66 mmol) de 2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidina, 0,72 g (1,66 mmol) de 3-(4-acetoxi-2,6-dimetil-fenil)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propiónico, 0,448 g (3,32 mmol) de hidrato de hidroxibenzotriazol y 0,383 g (1,99 mmol) de clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, se le añadieron 2,5 ml de dimetilformamida. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente, en una atmósfera de argón durante una noche. Después, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se obtuvieron 0,81 g (1,4 mmol, rendimiento del 88 %) del producto
- 20

en bruto en forma de un aceite de color pardo, que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

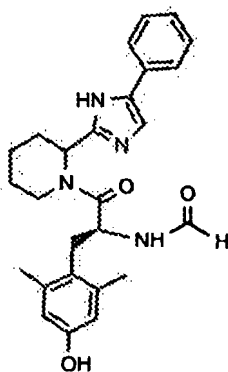
B. Éster 4-{2-Amino-3-oxo-3-[2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-propil}-3,5-dimetil-fenílico del ácido acético



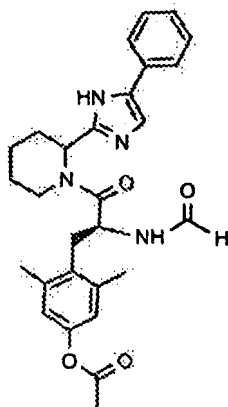
- 5 A una solución de 0,81 g (1,4 mmol) del producto de la etapa A en 5 ml de cloroformo, enfriada en un baño de hielo, se le añadieron 3,5 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla se dejó volver lentamente a temperatura ambiente y se agitó en una atmósfera de argón durante 3 horas. La mezcla se concentró para dar 0,59 g (1,3 mmol, rendimiento del 93 %) del producto en forma de un aceite de color pardo. La mitad de éste se llevó a la siguiente etapa en forma de un producto en bruto. La mitad se purificó en una CL prep. de Gilson. Se obtuvieron 0,083 g (0,14 mmol) de producto puro en forma de un polvo de color blanco, que se asumió que era una sal TFA. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 1,06-1,35 (1H, m), 1,49-1,74 (2H, m), 1,75-2,20 (3H, m), 2,20-40 (6H, m), 2,40-2,70 (1H, m), 3,12-3,71 (2H, m), 4,56-5,12 (1,5H, m), 5,92 (0,5H, t), 6,64-6,90 (2H, m), 7,37-7,89 (5H, m).
 10 CL 92 % @214 nm
 TLC (90:9:1, CHCl₃:MeOH:NH₄OH) Fr = 0,33 (menor), 0,37 (mayor).
 EM(ES+) (intensidad relativa): 461,3 (100).

15 Ejemplo 16*

N-{1-(4-Hidroxi-2,6-dimetil-bencil)-2-oxo-fenil-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il]-1-etil}-formamida

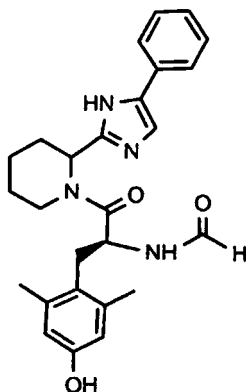


A. Éster 4-{2-Formilamino-3-oxo-3-[2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-propil}-3,5-dimetil-fenílico del ácido acético



5 A una solución de 0,7 mmol de 4-{2-amino-3-oxo-3-[2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-propil}-3,5-dimetil-fenil éster del ácido acético y 0,8 ml de formaldehído, enfriada en un baño de hielo en una atmósfera de argón, se le añadieron 0,5 ml de ácido acético. La mezcla resultante se dejó volver lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El acetato de etilo se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar 0,39 g de un aceite de color naranja-amarillo que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

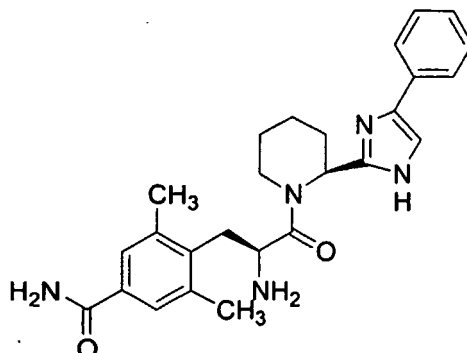
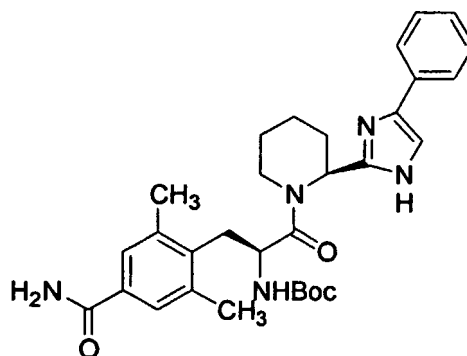
10 B. N-{1-(4-Hidroxi-2,6-dimetil-bencil)-2-oxo-2-[2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-etil}-formamida



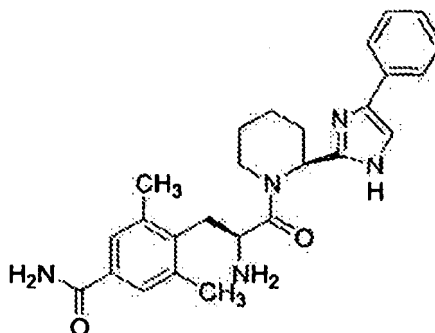
15 A una solución de 0,34 g (0,7 mmol) del producto de la etapa A en aproximadamente 10 ml de metanol se le añadieron 0,211 g (1,5 mmol) de carbonato potásico. Después de agitar durante 2 horas, el análisis por CL que la reacción estaba incompleta. Se añadieron 100 mg más de carbonato potásico y la mezcla se agitó dos horas más. La reacción estaba completa por análisis CL. La mezcla se filtró y se concentró. El concentrado se purificó en un sistema de CL prep. para obtener 45 mg (0,08 mmol, rendimiento del 10 %) del producto en forma de un polvo de color blanco. El producto se asumió que era una sal TFA. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 0,5 (1H, m), 1,12-1,77 (4H, m), 2,14 (2H, s), 2,15-2,39 (6H, m), 2,92-3,09 (1,6H, dd), 3,32 (3,4H, m), 4,62 (1H, d), 5,06 (0,5H, m), 6,40 (0,5H, d), 6,59 (2H, s), 7,49 (3H, m), 7,88 (3H, m), 8,17 (1H, s). TLC (90:9:1, CHCl₃:MeOH:NH₄OH) Fr = 0,33 EM(ES+) (intensidad relativa): 447,3 (100).

20

Ejemplo 16

4-{2-Amino-3-oxo-3-[2-(4-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]propil}-3,5-dimetil-benzamida5 A. Éster *tert*-butílico del ácido {1-(4-carbamoil-2,6-dimetil-bencil)-2-oxo-2-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-etil}-carbámico

Se disolvió ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propiónico (0,42 g, 1,25 mmol) en DMF (5 ml) seguido de 1-hidroxibenzotriazol (0,34 g, 1,75 mmol) y la solución resultante se enfrió a 0 °C. A esta mezcla de reacción se le añadió 2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidina (0,31 g, 1,75 mmol) seguido de (4-dimetilamino-butil)-etilcarbodiimida (0,34 g, 1,75 mmol). Después, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se combinó con ácido cítrico 2 N y se lavó múltiples veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 600 mg del producto deseado, éster *tert*-butílico del ácido {1-(4-carbamoil-2,6-dimetil-bencil)-2-oxo-2-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-etil}-carbámico, en forma de un cristal que se usó sin purificación adicional. (TLC: CHCl₃:MeOH 5:1, Fr = 0,6)

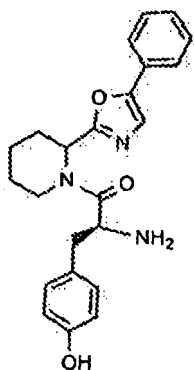
B. 4-{2-Amino-3-oxo-3-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-propil}-3,5-dimetil-benzamida

A éster *tert*-butílico del ácido (1-(4-carbamoil-2,6-dimetil-bencil)-2-oxo-2-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-etil)-carbámico (0,60 g, 1,10 mmol) se le añadió ácido trifluoroacético (4 ml) a 0 °C. La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y después de 30 minutos el exceso de ácido trifluoroacético se retiró en una corriente de nitrógeno. Este material se purificó mediante una HPLC preparativa Gilson, dando como resultados el aislamiento del producto deseado, 4-{2-amino-3-oxo-3-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-propil}-3,5-dimetilbenzamida, en

forma de un sólido de color blanco después de liofilización, que se demostró que era 100 % puro por HPLC a 254 y 214 nm, (CL/EM; PM (MH⁺) medido: 446).

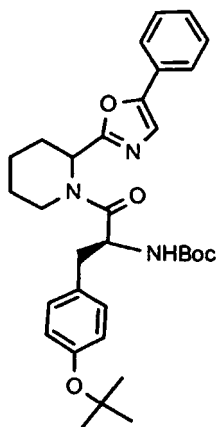
Ejemplo 17*

2-Amino-3-(4-hidroxi-fenil)-1-[2-(5-fenil-oxazol-2-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona



5

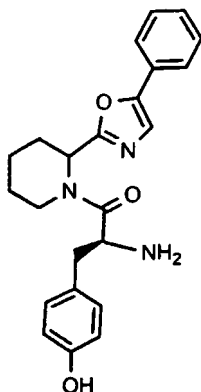
A. Éster *tert*-butílico del ácido {1-(4-*tert*-butoxi-bencil)-2-oxo-2-(2-(5-fenil-oxazol-2-il)-piperidin-1-il)-etil}-carbámico



A una mezcla de 0,20 g (0,88 mmol) de 2-(5-fenil-oxazol-2-il)-piperidina, 0,36 g (1,05 mmol) de ácido 2-*tert*-butoxi-carbonilamino-3-(4-*tert*-butoxi-fenil)-propiónico, 0,49 g (1,05 mmol) de PyBrop y 0,287 ml de diisopropiletil-amina, se le añadió 1 ml de dimetilformamida. La mezcla resultante se dejó en agitación en una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante una noche. La mañana siguiente, el análisis CL indicó que permanecía aproximadamente el 20 % del material de partida. Se añadieron 0,09 g (0,26 mmol) adicionales de ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-*tert*-butoxi-fenil)-propiónico, 0,12 g (0,26 mmol) de PyBrop y 0,072 ml (0,45 mmol) de diisopropiletilamina. Después de agitar durante 3 horas, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto se llevó a la siguiente etapa como estaba, sin purificación adicional.

10

15

B. 2-Amino-3-(4-hidroxi-fenil)-1-[2-(5-fenil-oxazol-2-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona

5 A una solución de 0,88 mmol del producto de la etapa A y 3 ml de cloroformo, enfriada en un baño de hielo, se le añadieron 3 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla se dejó volver lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante dos horas. El análisis por CL indicó que la reacción se había completado. La mezcla se concentró y el concentrado se purificó por CL prep. Se obtuvieron 126 mg (0,25 mmol, rendimiento del 28 %) del producto en forma de un polvo de color blanco, que era 88 % puro por CL. Se asumió que el producto era una sal TFA.

10 Usando los procedimientos de los Ejemplos anteriores y los reactivos, materiales de partida y procedimientos de purificación adecuados, conocidos para los expertos en la materia, pueden prepararse otros compuestos de la presente invención incluyendo, pero sin limitación:

Tabla 3. Datos espectrales de masas para los compuestos seleccionados

Comp.	PM teórico	PM (MH+) medido
1	445,6	446
2	535,6	536,3
3	500,6	501,1
4	445,6	446
5	453,6	454
6	445,6	446
7	417,5	418,1
8	399,5	400,3
9	418,5	419,2
10	416,5	417,3
11	460,6	461,3
12	502,7	503
13	493,6	494,1
14	461,6	462
15	417,5	418
16	405,5	406
17	435,5	436
18	403,5	404

(cont.)

Comp.	PM teórico	PM (MH+) medido
19	420,5	421,4
20	392,5	393,3
21	431,5	432,7
22	390,9	391
24	426,5	427,4
25	404,5	405,1
26	494,6	495
27	432,6	433
28	432,6	433
29	432,6	433
30	389,5	390
31	400,5	401
32	400,5	401
33	446,6	447
34	418,5	419
37	446,6	447,3
38	417,6	418
101	487,6	487,9
102	548,7	549,1
103	493,6	494,1
104	501,61	502
105	493,61	494,1
106	466,5	467,1
109	474,5	475,4
110	464,6	465,3
111	541,7	542,2
112	509,6	510,1
113	508,6	509,4
114	515,6	516,1
115	465,6	466,4
116	550,7	551,2
117	479,6	480,4

ES 2 366 471 T3

(cont.)

Comp.	PM teórico	PM (MH+) medido
118	479,6	480
120	481,6	482
121	452,6	453,1
122	542,7	543
127	480,6	481
128	536,7	537
129	483,5	484
130	452,6	453
131	466,6	467
132	545,5	547
133	501,0	501
134	528,7	529
135	528,7	529
136	466,6	467
137	466,6	467
138	480,6	481
140	494,6	495,6
141	493,6	494
142	451,6	452
143	454,5	455,2
144	457,0	457
145	452,6	453
146	494,6	495
147	480,6	481
148	628,7	629,3
149	480,6	481,2
153	452,6	453
154	466,6	467,1
155	466,6	467,3
156	466,6	467,1
157	466,6	467,3
158	418,5	419
160	447,5	448

(cont.)

Comp.	PM teórico	PM (MH+) medido
161	438,5	439
162	493,6	494
201	437,5	438
202	480,6	481,2
304	402,5	403
305	450,6	451
306	450,5	451

Ejemplos biológicos

La afinidad de unión del receptor opioide para los compuestos de la presente invención se determinó de acuerdo con los siguientes procedimientos y se obtuvieron los siguientes resultados.

5 Ejemplo 1

Ensayo de unión al receptor delta opioide en cerebro de rata

Se sacrificaron ratas Wistar macho (150-250 g, VAF, Charles River, Kingston, NY) por dislocación cervical y sus cerebros se extirparon y se colocaron inmediatamente en tampón Tris HCl enfriado con hielo (50 mM, pH 7,4). Los prosencéfalos se separaron del resto del cerebro mediante una transección coronaria, comenzando dorsalmente en el colliculi y pasando ventralmente a través de la unión del puente mesencefálico. Después de la disección, los prosencéfalos se homogeneizaron en tampón Tris en un homogeneizador de vidrio Teflon®. El homogeneizado se diluyó hasta una concentración de 1 g de tejido prosencefálico por 80 ml de Tris y se centrifugó a 39.000 x g durante 10 min. El sedimento se resuspendió en el mismo volumen de tampón Tris que contenía MgCl₂ 5 mM con diversos impulsos breves de un homogeneizador Polytron. Esta preparación en partículas se usó para los ensayos de unión a delta opioide. Después de la incubación con el ligando peptídico selectivo delta ~4 nM [³H]DPDPE a 25°C durante 2,5 h en un placa de 96 pocillos con un volumen total de 1 ml, los contenidos de la placa se filtraron a través de láminas filtermat B Wallac en un recolector de 96 pocillos Tomtec. Los filtros se aclararon tres veces con 2 ml de HEPES 10 mM (pH 7,4) y se secaron en un horno microondas 1:45 min dos veces. A cada área de muestra se añadió fluido de escintilación (LKB) 2 x 40 µl de Betaplate y se analizó sobre un contador de escintilación líquido 1205 BetaPlate LKB (Wallac).

Los datos se usaron para calcular el % de inhibición en comparación con la unión de control (cuando solamente se evaluó una concentración del compuesto de ensayo) o un valor K_i (cuando se ensaya un intervalo de concentraciones). El % de inhibición se calculó como: [(dpm total -dpm compuesto de ensayo dpm)/(dpm total-dpm no específico)]*100. Los valores K_d y K_i se calcularon usando un programa de análisis de datos GraphPad PRISM.

25 Ejemplo 2

Ensayo de unión al receptor mu opioide en cerebro de rata

Se sacrificaron ratas Wistar macho (150-250 g, VAF, Charles River, Kingston, NY) por dislocación cervical y sus cerebros se extirparon y se colocaron inmediatamente en tampón Tris HCl enfriado con hielo (50 mM, pH 7,4). Los prosencéfalos se separaron del resto del cerebro mediante una transección coronaria, comenzando dorsalmente en el colliculi y pasando ventralmente a través de la unión del puente mesencefálico. Después de la disección los prosencéfalos se homogeneizaron en tampón Tris en un homogeneizador de vidrio Teflon®. El homogeneizado se diluyó hasta una concentración de 1 g de tejido prosencefálico por 80 ml de Tris y se centrifugó a 39.000 x g durante 10 min. El sedimento se resuspendió en el mismo volumen de tampón Tris que contenía MgCl₂ 5 mM con diversos impulsos breves de un homogeneizador Polytron. Esta preparación en partículas se usó para los ensayos de unión a mu opioide. Después de la incubación con el ligando peptídico selectivo mu ~0,8 nM [³H]DAMGO a 25°C durante 2,5 h en un placa de 96 pocillos con un volumen total de 1 ml, los contenidos de la placa se filtraron a través de láminas filtermat B Wallac en un recolector de 96 pocillos Tomtec. Los filtros se aclararon tres veces con 2 ml de HEPES 10 mM (pH 7,4) y se secaron en un horno microondas 1:45 min dos veces. A cada área de muestra se añadió fluido de escintilación (LKB) 2 x 40 µl de Betaplate y se analizó sobre un contador de escintilación líquido 1205 BetaPlate LKB (Wallac).

Los datos se usaron para calcular el % de inhibición en comparación con la unión de control (cuando solamente se

evaluó una concentración del compuesto de ensayo) o un valor K_i (cuando se ensaya un intervalo de concentraciones). El % de inhibición se calculó como: $[(\text{dpm total} - \text{dpm compuesto de ensayo}) / (\text{dpm total} - \text{dpm no específico})] * 100$. Los valores K_d y K_i se calcularon usando un programa de análisis de datos GraphPad PRISM

5 La actividad biológica medida para los compuestos seleccionados de la presente invención se enumeran en la siguiente Tabla 1, incluyendo la unión al receptor δ y μ -opioide (K_i), como se determina a partir de un solo conjunto de experimentos usando los procedimientos indicados anteriormente.

Tabla 1. Actividad Biológica de Compuestos Fenilo Heterocíclicos

Compuesto	unión a δ -opioide (nM)	unión a μ -opioide (nM)
1	20,9	0,15
2	121	3
3	10000	10000
4	764	135
5	6180	40,8
6	13,9	0,13
7	6070	88,3
8	10000	207
9	606	26,8
10	932,6	23,6
11	6,7	0,16
12	11,9	0,17
13	656	27,7
14	5135	9,3
15	65,3	2,6
16	5328	115
17	5118	320
18	7524	409
19	46,3	0,14
20	10000	231
21	33,9	0,22
22	433	16
24	5663	9,27
25	107	1,69
26	628	87
27	1000	8,56
28	21,5	0,3
29	0,51	0,09
30	1019	57,2
31	10000	565

(Cont.)

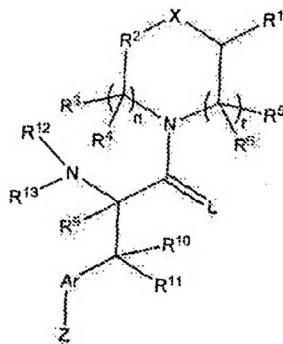
Compuesto	unión a δ-opioide (nM)	unión a μ-opioide (nM)
32	5899	541
33	273	42,9
34	1,86	0,05
35	476	869
37	5233	13,3
38	1187	734
101	37	169
102	5350	1235
103	578	900
104	174	592
105	0,06	1,44
106	5203	5776
109	12,6	167
110	30,4	413
111	103	293
112	43,7	92,3
113	0,2	0,5
114	342	356
115	1,3	23,2
116	3,5	9,6
117	1,61	23,6
118	0,73	23,1
120	674	1349
121	1,32	38
122	346	2523
127	0,4	7,1
128	5,2	213
129	50000	25707
130	466	912
131	0,09	0,3
132	0,1	0,17
133	0,12	0,18
134	10000	329

(Cont.)

Compuesto	unión a δ-opioide (nM)	unión a μ-opioide (nM)
135	185	10000
136	116	229
137	3,89	368
138	397	10000
140	1	69
141	34	207
142	93	857
143	687	12769
144	1130	5264
145	1,18	59,1
146	668	817
147	43	150
148	6	922
149	0,8	3,0
154	10000	10000
155	0,44	23,2
156	28,0	178,6
157	0,57	30
158	5,43	0,15
160	752	1335
161	133	480
162	1,7	6,5
201	208	11350
202	60,9	5323
304	26961	28277
305	25827	2311
306	27090	50000

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



Fórmula (I)

en la que:

5 X es $-(CR^{15}R^{16})_m-$, en el que:

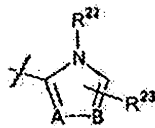
m es un número entero de 0 a 2, y

R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y arilo;

con la condición de que sólo uno de R¹⁵ o R¹⁶ puede ser alquilo C₁₋₄ o arilo;

10 y el tamaño de anillo de núcleo total del anillo que contiene a X no será mayor que un anillo de ocho miembros:

R¹ es



a-1

en la que

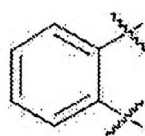
15 A- se selecciona entre el grupo que consiste en N-C y C-N;

R²² es un sustituyente unido a un nitrógeno del anillo y se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y arilo;

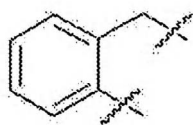
20 R²³ es uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amino, arilo, arilamino, heteroarilamino, hidroxilo, ariloxi, heteroariloxi, un residuo de aminoácido, tal como $-C(O)NH-CH(-R^{40})-C(O)-NH_2$ y alquilo C₁₋₆ {en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, hidroxicarbonilo, alcocarbonilo C₁₋₄, aminocarbonilo, amino, arilo, alquilaminocarbonilo (C₁₋₄), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₄), heteroarilamino, heteroariloxi, arilalcoxi(C₁₋₄) y heteroarilo};

25 R⁴⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcocarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, dialquilcarbonilamino C₁₋₆, arilalquilo (C₁₋₆), heteroarilalquilo (C₁₋₆), arilo y heteroarilo;

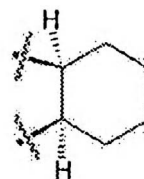
R² es un radical divalente $-CH_2-CH_2-$ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno y fenilmetilo, o se selecciona entre el grupo de radicales divalentes de la fórmula



b-1



b-2



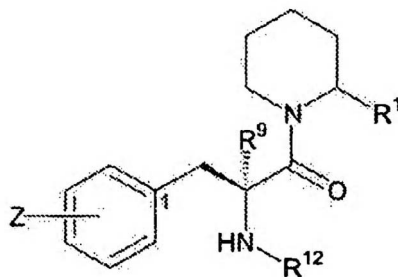
b-3

- en la que dichos radicales $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, b-1 y b-2 están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , nitro, amino, ciano, trifluorometilo y arilo;
y el radical b-3 está sin sustituir;
- 5 cada uno de R^3 y R^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, y heteroarilo; con la condición de que sólo uno de R^3 o R^4 puede ser alquilo C_{1-6} , arilo o heteroarilo;
cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, y heteroarilo; con la condición de que sólo uno de R^5 o R^6 puede ser alquilo C_{1-6} , arilo o heteroarilo;
n y r son números enteros de 0 a 2;
- 10 L es O o S,
 R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;
cada uno de R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;
con la condición de que sólo uno de R^{10} o R^{11} puede ser alquilo C_{1-6} ;
- 15 cada uno de R^{12} y R^{13} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , formilo, alquilcarbonilo C_{1-6} , alcoxicarbonilo C_{1-6} , alquilcarbonilamino C_{1-6} , dialquilcarbonilamino C_{1-6} , arilalquilo (C_{1-6}), heteroarilalquilo (C_{1-6}), arilo y heteroarilo, en el que cuando R^{12} y R^{13} se seleccionan entre alquilo C_{1-6} , R^{12} y R^{13} pueden estar opcionalmente condensados con Ar;
Ar es fenilo, en el que dicho fenilo está sustituido con al menos uno y hasta cuatro sustituyentes Z;
- 20 Z es de cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-6} , nitro, ciano, heteroarilo, heterociclilo, $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{W})\text{R}^{17}$, $-(\text{CH}_2)_q\text{COOR}^{17}$, $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{W})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^{19}\text{C}(\text{W})\text{R}^{17}$, $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^{19}\text{SO}_2\text{R}^{17}$, $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^{19}\text{C}(\text{W})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-(\text{CH}_2)_q\text{SO}_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, y $-(\text{CH}_2)_q\text{N R}^{19}\text{CWR}^{17}$,
en los que q es un número entero de 0 a 2;
- 25 W se selecciona entre el grupo que consiste en O, S y NR^{20} ;
 R^{17} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heterociclilo (opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4}) y cicloalquilo C_{3-8} , (en el que dichos alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} están opcionalmente sustituidos con alquilo C_{1-4} , en el que dichos sustituyentes alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y alquilo C_{1-4} de los mismos también pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo que
consiste en hidroxilo, mercapto, alcoxi C_{1-4} , hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo C_{1-4} , aminocarbonilo,
30 alquilaminocarbonilo C_{1-4} , dialquilaminocarbonilo (C_{1-4}), amino, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino (C_{1-4}), fenilo y heteroarilo); con la condición de que cuando R^{17} sea heterociclilo y contenga un átomo de N, el punto de unión para dicho anillo heterociclilo sea un átomo de carbono;
cada uno de R^{18} , R^{19} y R^{20} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , y cicloalquilo C_{3-8} , (en el que dicho alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} están opcionalmente sustituidos con alquilo C_{1-4} , en el que dichos sustituyentes alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y alquilo C_{1-4} de los mismos también pueden
35 estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, mercapto, alcoxi C_{1-4} , hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo C_{1-4} , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-4} , dialquilaminocarbonilo (C_{1-4}), amino, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino (C_{1-4}), fenilo y heteroarilo);
cuando R^{17} y R^{18} son alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , amino o amino C_{1-4} y están presentes en el mismo grupo sustituyente, R^{17} y R^{18} pueden tomarse opcionalmente juntos para formar un anillo de 5 a 8 miembros;
- 40 adicionalmente, si R^{17} o R^{18} son alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , amino o alquilamino C_{1-4} , R^{17} y R^{18} pueden estar opcionalmente condensados con Ar;
en el que los términos "arilo" y "heteroarilo" se usan solos o como parte de un término sustituyente (por ejemplo, ariloxi, heteroariloxi, etc.) el arilo o heteroarilo mencionados pueden estar opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano,
45 alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y nitro; adicionalmente, el arilo o heteroarilo puede estar también opcionalmente sustituido con un grupo fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y nitro), en el
50 que los sustituyentes en el grupo arilo o heteroarilo no se especifican de otra manera.
y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^{23} es fenilo.
3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y b-1.
4. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que L es O.
- 55 5. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que Z es uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{W})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$.
6. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que W es O.
7. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^{17} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} .
- 60 8. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^{18} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y

alquilo C₁₋₆.

9. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆, en donde cuando R¹⁷ y R¹⁸ están presentes en el mismo grupo sustituyente, R¹⁷ y R¹⁸ pueden tomarse opcionalmente juntos para formar un anillo de 5 a 8 miembros.

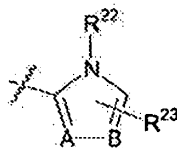
5 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación de la Fórmula (Ia):



Fórmula (Ia)

en la que:

R¹ es



a-1

10 en la que

A-B se selecciona entre el grupo que consiste en N-C-N y C-N;

R²² es un sustituyente unido a un nitrógeno del anillo y se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y arilo;

15 R²³ es uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amino, arilo, arilamino, heteroarilamino, hidroxilo, ariloxi, heteroariloxi, un residuo aminoácido, tal como -C(O)-NH-CH(-R⁴⁰)-C(O)-NH₂ y alquilo C₁₋₆ {en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo C₁₋₄, aminocarbonilo, amino, arilo, alquilaminocarbonilo (C₁₋₄), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₄), heteroarilamino, heteroariloxi, arilalcoxi (C₁₋₄) y heteroarilo};

20 R⁴⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, dialquilcarbonilamino C₁₋₆, arilalquilo (C₁₋₆), heteroarilalquilo (C₁₋₆), arilo y heteroarilo;

R⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

25 R¹² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, dialquilcarbonilamino C₁₋₆, arilalquilo (C₁₋₆), heteroarilalquilo (C₁₋₆), arilo y heteroarilo, en el que cuando R¹² se selecciona entre alquilo C₁₋₆, R¹² puede estar opcionalmente condensado con Ar; y

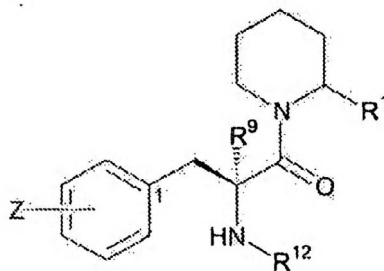
30 Z es cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, heteroarilo, heterociclilo, -(CH₂)_qC(W)R¹⁷, -(CH₂)_qCOOR¹⁷, -(CH₂)_qC(W)NR¹⁷R¹⁸, -(CH₂)_qNR¹⁷R¹⁸, -(CH₂)_qNR¹⁹C(W)R¹⁷, -(CH₂)_qNR¹⁹SO₂R¹⁷, -(CH₂)_qNR¹⁹C(W)NR¹⁷R¹⁸, -S(O)_qR¹⁷, -(CH₂)_qSO₂NR¹⁷R¹⁸ y -(CH₂)_qNR¹⁹CWR¹⁷;

en el que q es un número entero de 0 a 2;

W se selecciona entre el grupo que consiste en O, S y NR²⁰;

35 R¹⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heterociclilo (opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄) y cicloalquilo C₃₋₈, (en el que dichos alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄, en el que dichos sustituyentes alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y alquilo C₁₋₄ de los mismos también pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, mercapto, alcoxi C₁₋₄, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo C₁₋₄,

- aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₄, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₄), amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino (C₁₋₄), fenilo y heteroarilo); con la condición de que cuando R¹⁷ sea heterociclilo y contenga un átomo de N, el punto de unión para dicho anillo heterociclilo sea un átomo de carbono;
- 5 cada uno de R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈, (en el que dichos alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄, en el que dichos sustituyentes alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y alquilo C₁₋₄ también pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, mercapto, alcoxi C₁₋₄, hidroxicarbonilo, alcóxicarbonilo C₁₋₄, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₄, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₄), aminoalquilamino C₁₋₄, dialquilamino (C₁₋₄), fenilo y heteroarilo);
- 10 cuando R¹⁷ y R¹⁸ son alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, amino o amino C₁₋₄ y están presentes en el mismo grupo sustituyente, R¹⁷ y R¹⁸ pueden tomarse opcionalmente juntos para formar un anillo de 5 a 8 miembros;
- adicionalmente, si R¹⁷ o R¹⁸ son alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con un hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, amino o alquilamino C₁₋₄, R¹⁷ y R¹⁸ pueden estar opcionalmente condensados con Ar;
- 15 y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
11. Un compuesto de la reivindicación 10, en el que R⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.
12. Un compuesto de la reivindicación 10, en el que R¹² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.
- 20 13. Un compuesto de la reivindicación 10, en el que Z es uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y -(CH₂)_qC(W)NR¹⁷R¹⁸
14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 de Fórmula (Ia):

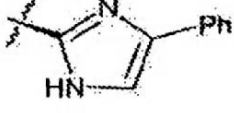
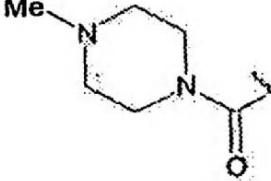
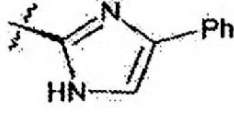
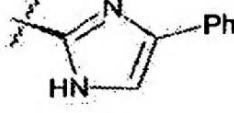
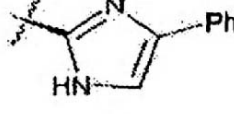
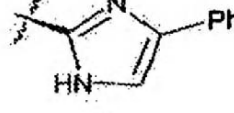
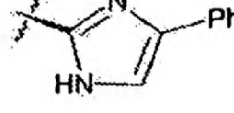
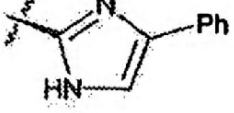
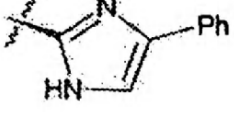
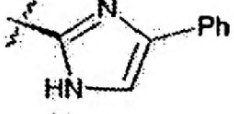
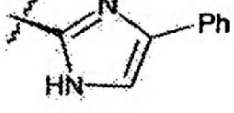
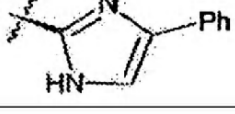


Fórmula (Ia)

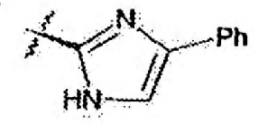
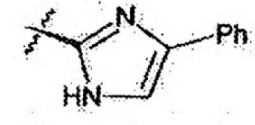
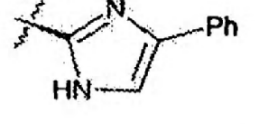
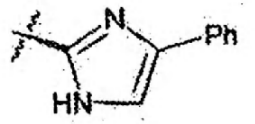
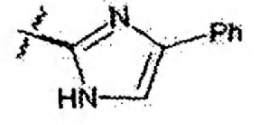
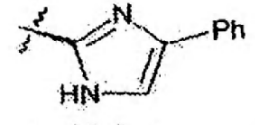
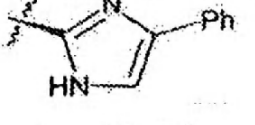
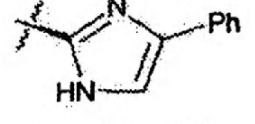
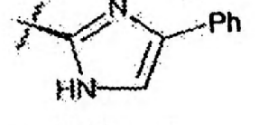
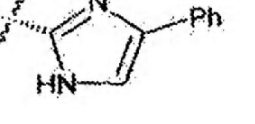
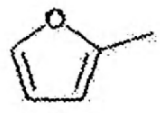
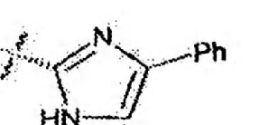
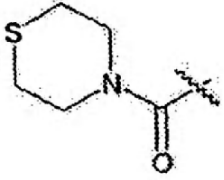
en la que R¹, Z, R⁹ y R¹² se seleccionan entre:

Cmp.	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
1		4-C(O)NHCH ₂ Me	H	H
2		4-	H	H

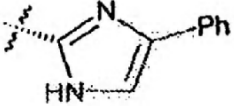
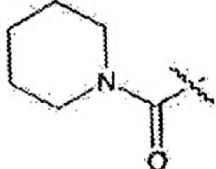
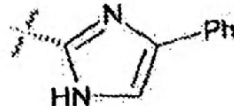
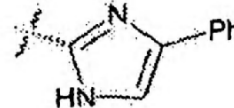
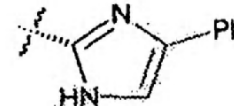
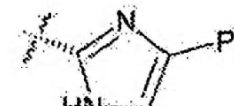
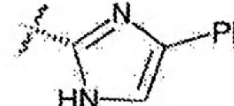
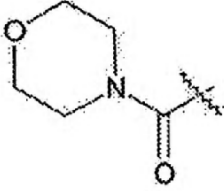
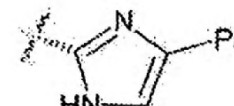
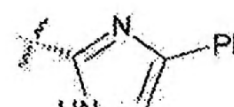
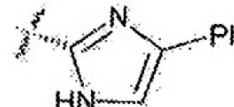
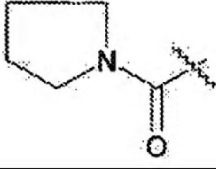
(cont.)

Cmp.	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
3		4- 	H	H
4		4-C(O)NMe ₂	H	H
5		4-SO ₂ NH ₂	H	H
6		2,6-diMe-4-C(O)NH ₂	H	H
7		3-C(O)NH ₂	H	H
8		3-CN	H	H
9		4-CO ₂ H	H	H
10		4-C(O)Me	H	H
11		4-OC(O)Me	H	H
12		4-OC(O)t-Bu	H	H
13		4-C(O)NHPh	H	H

(cont.)

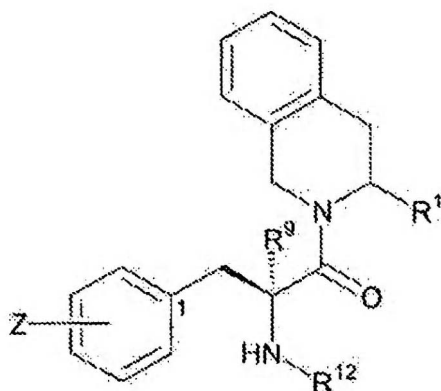
Cmp.	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
14		4-C(O)NHCH ₂ CH ₂ OH	H	H
15		4-C(O)NH ₂	H	H
18		4-CH ₂ NH ₂	H	H
21		4-C(O)NHMe	H	H
26		4-OCH ₂ Ph	Me	H
27		2,6-diMe-4-OMe	H	H
30		4-NH ₂	H	H
33		2,6-diMe-4-OMe	H	Me
35		4-CN	H	H
203			H	H
204			H	H

(cont.)

Cmp.	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
205			H	H
206		4-C(O)NHCH ₂ Me	H	H
207		4-C(O)NH(CH ₂) ₂ Me	H	H
208		4-C(O)NH(CH ₂) ₂ OMe	H	H
209		4-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	H	H
210			H	H
211		4-C(O)NHCH ₂ Me	H	H
212		4-C(O)NHCH ₃	H	H
213			H	H

y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

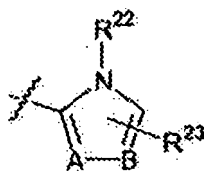
15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de Fórmula (Ib):



Fórmula (Ib)

En la que:

R¹ es



a-1

5 en la que

A-B se selecciona entre el grupo que consiste en N-C y C-N;

R²² es un sustituyente unido a un nitrógeno del anillo y se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y arilo;

10 R²³ es uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amino, arilo, arilamino, heteroarilamino, hidroxilo, ariloxi, heteroariloxi, un residuo aminoácido, tal como -C(O)-NH-CH(-R⁴⁰)-C(O)-NH₂ y alquilo C₁₋₆ (en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo C₁₋₄, aminocarbonilo, amino, arilo, alquilaminocarbonilo (C₁₋₄), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₄), heteroarilamino, heteroariloxi, arilalcoxi (C₁₋₄) y heteroarilo);

15 R⁴⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, dialquilcarbonilamino C₁₋₆, arilalquilo (C₁₋₆), heteroarilalquilo (C₁₋₆), arilo y heteroarilo;

R⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

20 R¹² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, dialquilcarbonilamino C₁₋₆, arilalquilo (C₁₋₆), heteroarilalquilo (C₁₋₆), arilo y heteroarilo, en el que cuando R¹² se selecciona entre alquilo C₁₋₆, R¹² puede estar opcionalmente condensado con Ar; y

25 Z es uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, nitro, ciano, heteroarilo, heterociclilo, -(CH₂)_qC(W)R¹⁷, -(CH₂)_qCOOR¹⁷, -(CH₂)_qC(W)NR¹⁷R¹⁸, -(CH₂)_qNR¹⁷R¹⁸, -(CH₂)_qNR¹⁹C(W)R¹⁷, -(CH₂)_qNR¹⁹SO₂R¹⁷, -(CH₂)_qNR¹⁹C(W)NR¹⁷R¹⁸, -S(O)_qR¹⁷, -(CH₂)_qSO₂NR¹⁷R¹⁸ y -(CH₂)_qN R¹⁹CWR¹⁷;

en los que q es un número entero de 0 a 2;

W se selecciona entre el grupo que consiste en O, -S y NR²⁰;

30 R¹⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heterociclilo (opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄) y cicloalquilo C₃₋₈, (en el que dichos alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄, en el que dichos sustituyentes alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y alquilo C₁₋₄ de los mismos también pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, mercapto, alcoxi C₁₋₄, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo C₁₋₄, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₄, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₄), amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino (C₁₋₄), fenilo y heteroarilo); con la condición de que cuando R¹⁷ sea heterociclilo y contenga un átomo de N, el punto de unión para dicho anillo heterociclilo es un átomo de carbono;

35

5 cada uno de R^{18} , R^{19} y R^{20} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} , (en el que dicho alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} están opcionalmente sustituidos con alquilo C_{1-4} , en el que dichos sustituyentes alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y alquilo C_{1-4} de los mismos también pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, mercapto, alcoxi C_{1-4} , hidroxicarbonilo, alcocarbonilo C_{1-4} , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-4} , dialquilaminocarbonilo (C_{1-4}), amino, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino (C_{1-4}), fenilo y heteroarilo); cuando R^{17} y R^{18} son alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , amino o amino C_{1-4} y están presentes en el mismo grupo sustituyente, R^{17} y R^{18} pueden tomarse opcionalmente juntos para formar un anillo de 5 a 8 miembros;

10 adicionalmente, si R^{17} o R^{18} son alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , amino o alquilamino C_{1-4} , R^{17} y R^{18} pueden estar opcionalmente condensados con Ar;

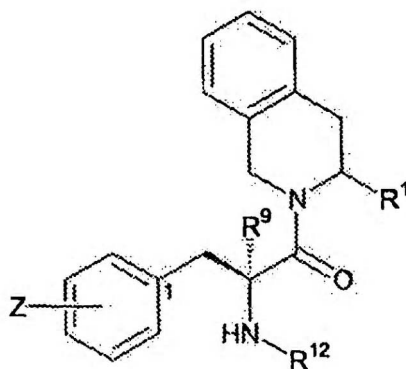
y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

16. Un compuesto de la reivindicación 15, en el que R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

15 17. Un compuesto de la reivindicación 15, en el que R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

18. Un compuesto de la reivindicación 15, en el que Z es uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y $-(CH_2)_qC(W)NR^{17}R^{18}$.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de Fórmula (Ib):



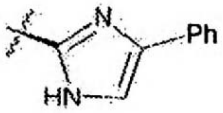
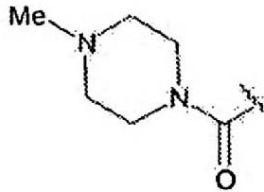
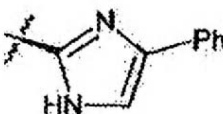
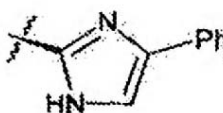
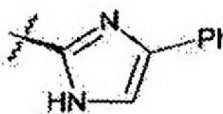
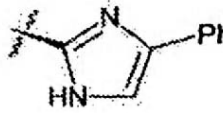
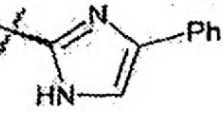
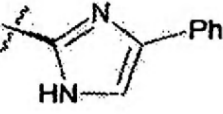
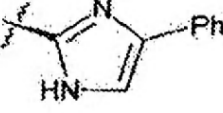
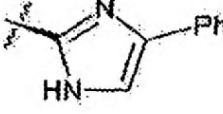
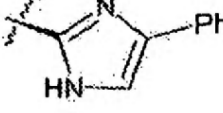
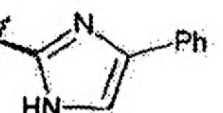
Fórmula (Ib)

20

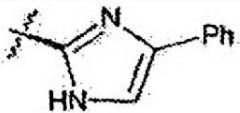
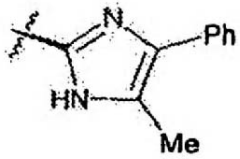
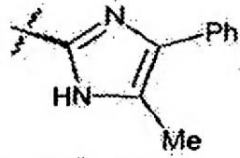
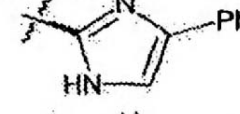
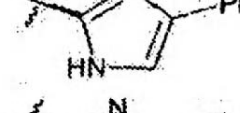
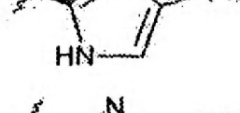
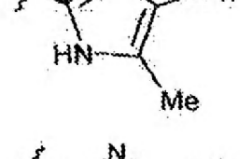
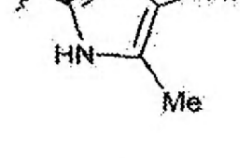
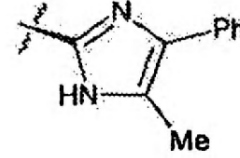
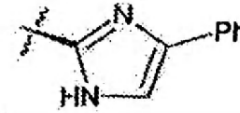
en la que R^1 , Z, R^9 y R^{12} se seleccionan entre:

Cmp.	R^1	Z	R^9	R^{12}
101		4-	H	H

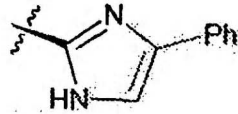
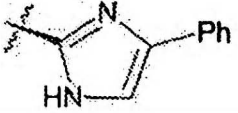
(cont.)

Cmp.	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
102		4- 	H	H
103		4-C(O)NMe ₂	H	H
104		4-SO ₂ NH ₂	H	H
105		2,6-diMe-4-C(O)NH ₂	H	H
106		4-CO ₂ H	H	H
111		4-C(O)NHPh	H	H
112		4-C(O)NHCH ₂ CH ₂ OH	H	H
113		2,6-diMe-4-OC(O)Me	H	H
114		4-NHSO ₂ Me	H	H
115		4-C(O)NH ₂	H	H
116		2,6-diMe-4-OC(O)t-Bu	H	H

(cont.)

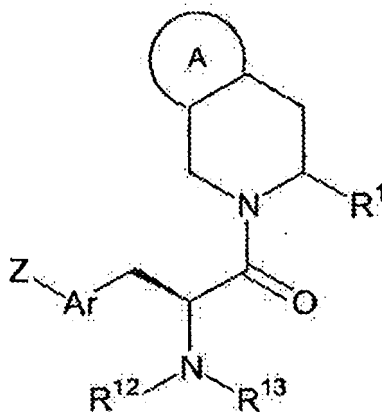
Cmp.	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
117		4-C(O)NHMe	H	H
118		4-C(O)NH ₂	H	H
120		4-NO ₂	H	H
122		4-OCH ₂ Ph	Me	H
128		4-OC(O)t-Bu	H	Me
130		4-CH ₂ OH	H	H
141		4-NHC(O)Me	H	H
142		4-NH ₂	H	H
143		4-F	H	H
144		4-Cl	H	H

(cont.)

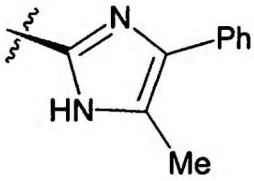
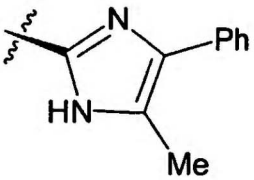
Cmp.	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
160		4-CN	H	H
162		-C(O)NHCH ₂ Me	H	H

y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20. Un compuesto de Fórmula (Ic.):

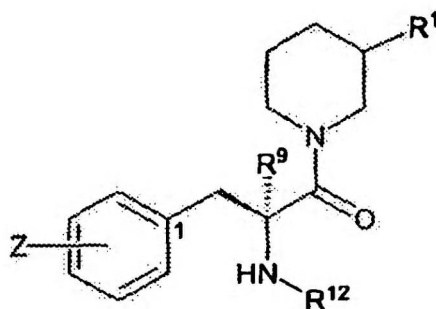


5 en la que R¹, Ar, el anillo A, Z, R¹² y R¹³ se seleccionan entre:

Cmp.	R ¹	Ar	Anillo A	Z	R ¹²	R ¹³
201		4-piridinilo	Ph	H	H	H
202		Fenil	Ph	4-OH	Me	Me

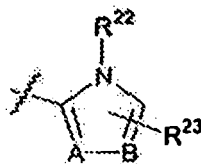
y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, Fórmula I(d)



Fórmula I(d)

en la que R¹ es



a-1

5 en la que

A-B se selecciona entre el grupo que consiste en N-C y C-N;

R²² es un sustituyente unido a un nitrógeno del anillo y se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y arilo;

10 R²³ es uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amino, arilo, arilamino, heteroarilamino, hidroxilo, ariloxi, heteroariloxi, un residuo aminoácido, tal como -C(O)-NH-CH(-R⁴⁰)-C(O)NH₂ y alquilo C₁₋₆ {en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo C₁₋₄, aminocarbonilo, amino, arilo, alquilaminocarbonilo (C₁₋₄), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₄), heteroarilamino, heteroariloxi, arilalcoxi (C₁₋₄) y heteroarilo};

15 R⁴⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, dialquilcarbonilamino C₁₋₆, arilalquilo (C₁₋₆), heteroarilalquilo (C₁₋₆), arilo y heteroarilo;

20 cada uno de R¹² y R¹³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, dialquilcarbonilamino C₁₋₆, arilalquilo (C₁₋₆), heteroarilalquilo (C₁₋₆), arilo y heteroarilo, en el que cuando R¹² y R¹³ se seleccionan entre alquilo C₁₋₆, R¹² y R¹³ pueden estar opcionalmente condensados con Ar;

Ar se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, naftilo y heteroarilo, en el que dicho fenilo está sustituido con al menos uno y hasta cuatro sustituyentes Z y dicho naftilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes Z;

25 Z es cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, nitro, ciano, heteroarilo, heterociclilo, -(CH₂)_qC(W)R¹⁷, -(CH₂)_qCOOR¹⁷, -(CH₂)_qC(W)NR¹⁷R¹⁸, -(CH₂)_qNR¹⁷R¹⁸, -(CH₂)_qNR¹⁹C(W)R¹⁷, -(CH₂)_qNR¹⁹SO₂R¹⁷, -(CH₂)_qNR¹⁹C(W)NR¹⁷R¹⁸, -S(O)_qR¹⁷, -(CH₂)_qSO₂NR¹⁷R¹⁸ y -(CH₂)_qN R¹⁹CWR¹⁷; en los que q es un número entero de 0 a 2;

W se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, y NR²⁰;

30 R¹⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heterociclilo (opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄) y cicloalquilo C₃₋₈, (en el que dichos alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄, en el que dichos sustituyentes alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y alquilo C₁₋₄ de los mismos también pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, mercapto, alcoxi C₁₋₄, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo C₁₋₄, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₄, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₄), amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino (C₁₋₄), fenilo y heteroarilo); con la condición de que cuando R¹⁷ sea heterociclilo y contenga un átomo de N, el punto de unión para dicho anillo heterociclilo sea un átomo de carbono;

35 cada uno de R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈, (en el que dichos alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos

5 con alquilo C₁₋₄, en el que dichos sustituyentes alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y alquilo C₁₋₄ de los mismos también pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, mercapto, alcoxi C₁₋₄, hidroxicarbonilo, alcóxicarbonilo C₁₋₄, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₄, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₄), amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino (C₁₋₄), fenilo y heteroarilo); cuando R¹⁷ y R¹⁸ son alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, amino o amino C₁₋₄ y están presentes en el mismo grupo sustituyente, R¹⁷ y R¹⁸ pueden tomarse opcionalmente juntos para formar un anillo de 5 a 8 miembros; adicionalmente, si R¹⁷ o R¹⁸ son alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, amino o alquilamino C₁₋₄, R¹⁷ y R¹⁸ pueden estar opcionalmente condensados con Ar;

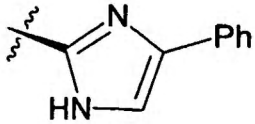
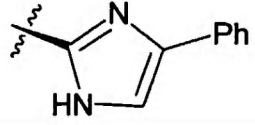
10 y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

22. Un compuesto de la reivindicación 21, en el que R⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

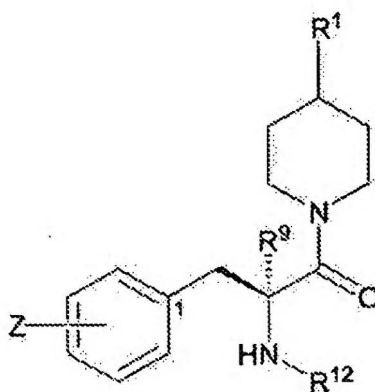
23. Un compuesto de la reivindicación 21, en el que R¹² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

15 24. Un compuesto de la reivindicación 21, en el que Z uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y -(CH₂)_qC(W)NR¹⁷R¹⁸.

25. Un compuesto de fórmula Id, en la que R¹, Z, R⁹ y R¹² se seleccionan entre:

Cmp.	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
214		2,6-diMe-4-OH	H	H
215		2,6-diMe-4-OH	H	H

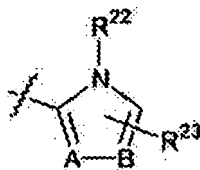
20 26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de Fórmula (Ie)



Fórmula (Ie)

en la que

R¹ es



a-1

en la que

A-B se selecciona entre el grupo que consiste en N-C y C-N;

R²² es un sustituyente unido a un nitrógeno del anillo y se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y arilo;

R²³ es uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amino, arilo, arilamino, heteroarilamino, hidroxilo, ariloxi, heteroariloxi, un residuo aminoácido, tal como -C(O)-NH-CH(-R⁴⁰)-C(O)-NH₂ y alquilo C₁₋₆ {en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, hidroxicarbonilo, alcocarbonilo C₁₋₄, aminocarbonilo, amino, arilo, alquilaminocarbonilo (C₁₋₄), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₄), heteroarilamino, heteroariloxi, arilalcoxi (C₁₋₄) y heteroarilo};

R⁴⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcocarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, dialquilcarbonilamino C₁₋₆, arilalquilo (C₁₋₆), heteroarilalquilo (C₁₋₆), arilo y heteroarilo;

cada uno de R¹² y R¹³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcocarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, dialquilcarbonilamino C₁₋₆, arilalquilo (C₁₋₆), heteroarilalquilo (C₁₋₆), arilo y heteroarilo, en el que cuando R¹² y R¹³ se seleccionan entre alquilo C₁₋₆, R¹² y R¹³ pueden estar opcionalmente condensados con Ar;

Ar se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, naftilo y heteroarilo, en el que dicho fenilo está sustituido con al menos uno y hasta cuatro sustituyentes Z y dicho naftilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes Z;

Z es cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, nitro, ciano, heteroarilo, heterociclilo, -(CH₂)_qC(W)R¹⁷, -(CH₂)_qCOOR¹⁷, -(CH₂)_qC(W)NR¹⁷R¹⁸, -(CH₂)_qNR¹⁷R¹⁸, -(CH₂)_qNR¹⁹C(W)R¹⁷, -(CH₂)_qNR¹⁹SO₂R¹⁷, -(CH₂)_qNR¹⁹C(W)NR¹⁷R¹⁸, -S(O)_qR¹⁷, -(CH₂)_qSO₂NR¹⁷R¹⁹ y -(CH₂)_qN R¹⁹CWR¹⁷; en los que q es un número entero de 0 a 2;

W se selecciona entre el grupo que consiste en O, S y NR²⁰;

R¹⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heterociclilo (opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄) y cicloalquilo C₃₋₈, (en el que dichos alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄, en el que dichos sustituyentes alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y alquilo C₁₋₄ de los mismos también pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, mercapto, alcoxi C₁₋₄, hidroxicarbonilo, alcocarbonilo C₁₋₄, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₄, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₄), amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino (C₁₋₄), fenilo y heteroarilo); con la condición de que cuando R¹⁷ sea heterociclilo y contenga un átomo de N, el punto de unión para dicho anillo heterociclilo sea un átomo de carbono;

cada uno de R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₈, (en el que dichos alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄, en el que dichos sustituyentes alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y alquilo C₁₋₄ de los mismos también pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, mercapto, alcoxi C₁₋₄, hidroxicarbonilo, alcocarbonilo C₁₋₄, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₄, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₄), amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino (C₁₋₄), fenilo y heteroarilo);

cuando R¹⁷ y R¹⁸ son alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, amino o amino C₁₋₄ y están presentes en el mismo grupo sustituyente, R¹⁷ y R¹⁸ pueden tomarse opcionalmente juntos para formar un anillo de 5 a 8 miembros;

adicionalmente, si R¹⁷ o R¹⁸ son alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, amino o alquilamino C₁₋₄, R¹⁷ y R¹⁸ pueden estar opcionalmente condensados con Ar;

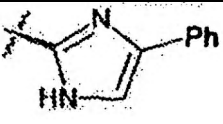
y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

27. Un compuesto de la reivindicación 26, en el que R⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

28. Un compuesto de la reivindicación 26, en el que R¹² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

29. Un compuesto de la reivindicación 26 en el que Z es uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y -(CH₂)_qC(W)NR¹⁷R¹⁸, con la condición de que cuando r, s y p son 0, n es 0 ó 1, L es O, y R³, R⁴, R⁹, R¹² y R¹³ son todos hidrógeno y Ar es fenilo con un Z. El sustituyente Z no es 4-OH.

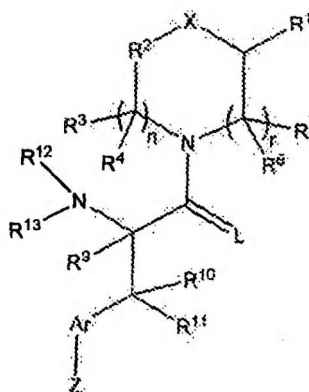
30. Un compuesto de la fórmula (Ie), en el que R¹, Z, R⁹ y R¹² son

Cmp.	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
216		2,6-diMe4-OH	H	H

5

31. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

32. El uso de un compuesto de Fórmula (I):



Fórmula (I)

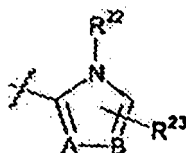
10 en la que:

X es (CR¹⁵R¹⁶)_m,

en el que:

15 m es un número entero de 0 a 2, y R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y arilo; con la condición de que sólo uno de R¹⁵ o R¹⁶ puede ser alquilo C₁₋₄ o arilo; y el tamaño de anillo de núcleo total del anillo que contiene a X no sea más grande que un anillo de ocho miembros;

R¹ es



3-1

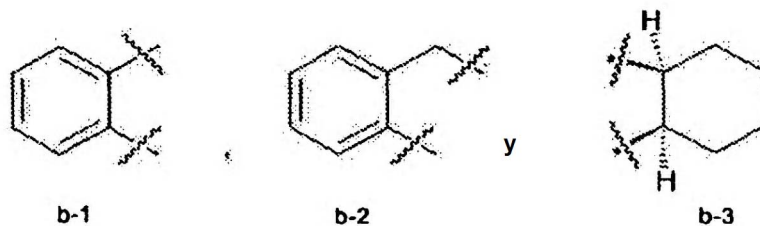
en la que

20 A-B se selecciona entre el grupo que consiste en N-C y C-N; R²² es un sustituyente unido a un nitrógeno del anillo y se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y arilo;

R^{23} es uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amino, arilo, arilamino, heteroarilamino, hidroxilo, ariloxi, heteroariloxi, un residuo aminoácido, tal como $-C(O)-NH-CH(-R^{40})-C(O)-NH_2$ y alquilo C_{1-6} (en el que alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, hidroxicarbonilo, alcocarbonilo C_{1-4} , aminocarbonilo, amino, arilo, alquilaminocarbonilo (C_{1-4}), dialquilaminocarbonilo (C_{1-4}), heteroarilamino, heteroariloxi, arilalcoxi (C_{1-4}) y heteroarilo);

R^{40} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , alcocarbonilo C_{1-6} , alquilcarbonilamino C_{1-6} , dialquilcarbonilamino C_{1-6} , arilalquilo (C_{1-6}), heteroarilalquilo (C_{1-6}), arilo y heteroarilo;

R^2 es un radical divalente $-CH_2CH_2-$ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno y fenilmetilo, o se selecciona entre el grupo de radicales divalentes de la fórmula



en el que dichos radicales $-CH_2CH_2-$, b-1 y b-2 están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , nitro, amino, ciano, trifluorometilo y arilo;

y el radical b-3 está sin sustituir;

cada uno de R^3 y R^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo y heteroarilo; con la condición de que sólo uno de R^3 o R^4 puede ser alquilo C_{1-6} , arilo o heteroarilo;

cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo y heteroarilo; con la condición de que sólo uno de R^5 o R^6 puede ser alquilo C_{1-4} , arilo o heteroarilo; n y r son números enteros de 0 a 2;

L es O o S;

cada uno de R^7 y R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; con la condición de que sólo uno de R^7 o R^8 puede ser alquilo C_{1-6} ;

s es 0;

R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

cada uno de R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; con la condición de que sólo uno de R^{10} o R^{11} puede ser alquilo C_{1-6} ;

p es 1,

cada uno de R^{12} y R^{13} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , formilo, alquilcarbonilo C_{1-6} , alcocarbonilo C_{1-6} , alquilcarbonilamino C_{1-6} , dialquilcarbonilamino C_{1-6} , arilalquilo (C_{1-6}), heteroarilalquilo (C_{1-6}), arilo y heteroarilo, en el que cuando R^{12} y R^{13} se seleccionan entre alquilo C_{1-6} , R^{12} y R^{13} pueden estar opcionalmente condensados con Ar;

Ar es fenilo, en el que dicho fenilo está sustituido con al menos uno y hasta cuatro sustituyentes Z;

Z es cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , nitro, ciano, heteroarilo, heterociclilo, $-(CH_2)_qC(W)R^{17}$, $-(CH_2)_qCOOR^{17}$, $-(CH_2)_qC(W)NR^{17}R^{18}$, $-(CH_2)_qNR^{17}R^{18}$, $-(CH_2)_qNR^9C(W)R^{17}$, $-(CH_2)_qNR^{19}SO_2R^{17}$, $-(CH_2)_qNR^{19}C(W)NR^{17}R^{18}$, $S(O)_qR^{17}$, $-(CH_2)_qSO_2NR^{17}R^{18}$ y $-(CH_2)_qN-R^{19}CWR^{17}$;

en los que q es un número entero de 0 a 2;

W se selecciona entre el grupo que consiste en O, S y NR^{20} ;

R^{17} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heterociclilo (opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4}) y cicloalquilo C_{3-6} , (en el que dichos alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-8} están opcionalmente sustituidos con alquilo C_{1-4} , en el que dichos sustituyentes alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y alquilo C_{1-4} de los mismos también pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, mercapto, alcoxi C_{1-4} , hidroxicarbonilo, alcocarbonilo C_{1-4} , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-4} , dialquilaminocarbonilo (C_{1-4}), amino, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino (C_{1-4}), fenilo y heteroarilo); con la condición de que cuando R^{17} sea heterociclilo y contenga un átomo de N, el punto de unión para dicho anillo heterociclilo sea un átomo de carbono;

cada uno de R^{18} , R^{19} y R^{20} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} , (en el que dichos alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} están opcionalmente sustituidos con alquilo C_{1-4} , en el que dichos sustituyentes alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y alquilo C_{1-4} de los mismos también pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, mercapto, alcoxi C_{1-4} , hidroxicarbonilo, alcocarbonilo C_{1-4} , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-4} , dialquilaminocarbonilo (C_{1-4}), amino, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino (C_{1-4}), fenilo y heteroarilo);

cuando R^{17} y R^{18} son alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , amino o amina y están presentes en el mismo grupo sustituyente, R^{17} y R^{18} pueden tomarse opcionalmente juntos para formar un anillo de 5 a 8 miembros;

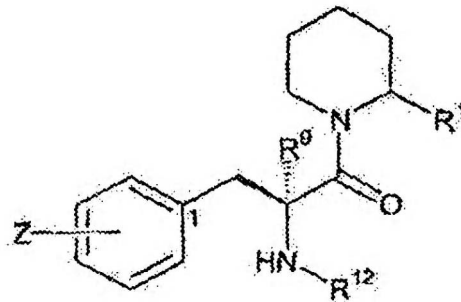
5 adicionalmente, si R^{17} o R^{18} son alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , amino o alquilamino C_{1-4} , R^{17} y R^{18} pueden estar opcionalmente condensados con Ar,

y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno modulado por un receptor opioide en un sujeto que los necesite.

33. El uso de la reivindicación 32, en el que el trastorno modulado por el receptor opioide es dolor.

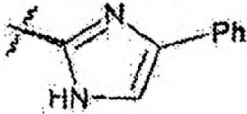
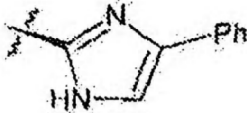
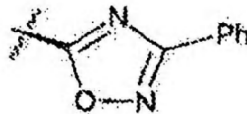
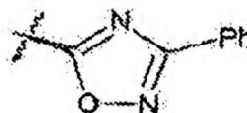
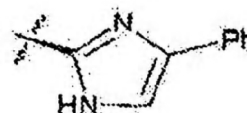
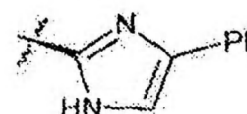

10 34. El uso de de la reivindicación 32, en el que el trastorno modulado por el receptor opioide es un trastorno gastrointestinal.

35. Un compuesto de fórmula (Ia):

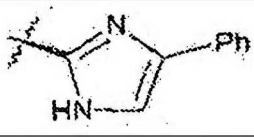
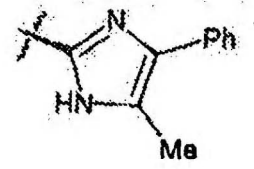
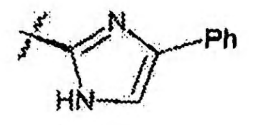
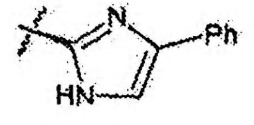
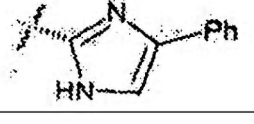


Fórmula (Ia)

en la que R^1 , Z, R^9 y R^{12} se seleccionan entre:

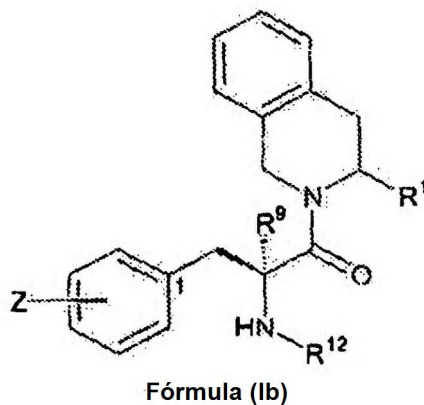
Cmp.	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
16		3-NH ₂ -4-OH	H	H
17		3-NO ₂ -4-OH	H	H
19		2,6-diMe-4-OH	H	H
20		4-OH	H	H
22		3-OH	H	H
24		3,5-diF-4-OH	H	H
25		4.OH	Me	H

(Cont.)

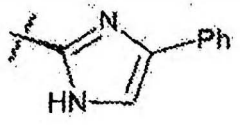
Cmp.	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
28		2,6-diMe-4-OH	H	Me
29		2,6-diMe-4-OH	H	H
34		2,6-diMe-4-OH	H	H
37		2,6-diMe-4-OH	H	-C(O)H
158		2,6-diMe-4-OH	H	H

y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

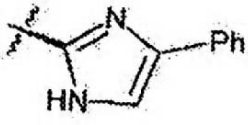
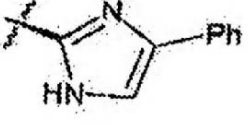
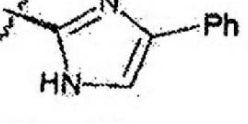
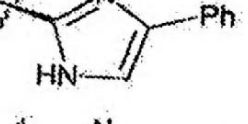
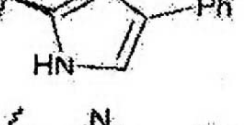
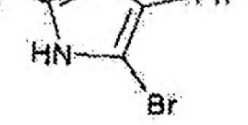
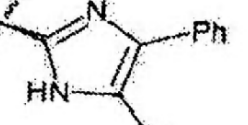
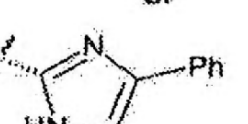
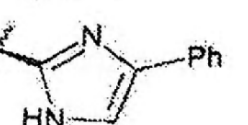
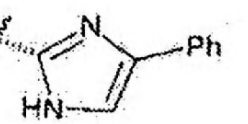
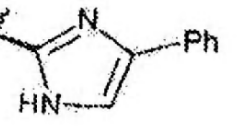
36. Un compuesto de Fórmula (Ib):



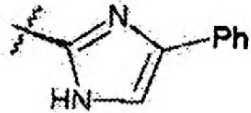
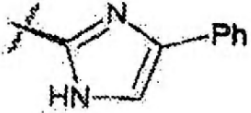
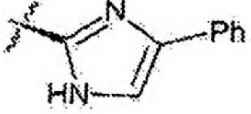
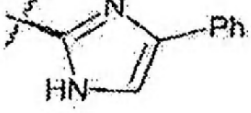
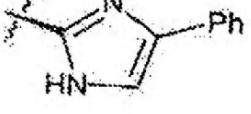
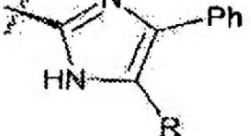
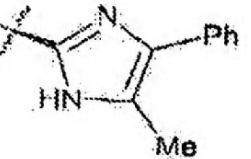
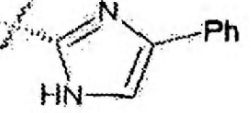
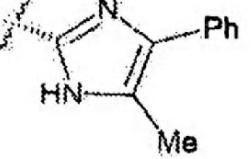
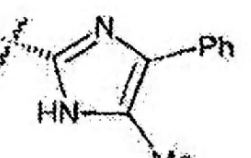
5 en la que R¹, Z, R⁹ y R¹² se seleccionan entre:

Cmp.	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
109		3,5-diF-4-OH	H	H

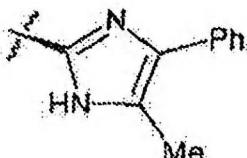
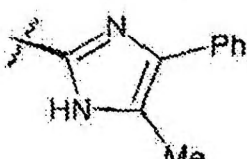
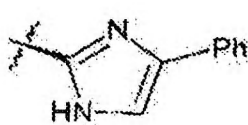
(Cont.)

Cmp.	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
110		4-C(O)Me	H	H
121		4-PH	Me	H
127		2,6-diMe-4-OH	H	Me
129		3-NO ₂ -4-OH	H	H
131		2,6-diMe-4-OH	H	H
132		2,6-diMe-4-OH	H	H
133		2,6-diMe-4-OH	H	H
134		4-OH	H	-CH ₂ Ph
135		4-OH	H	-CH ₂ Ph
136		4-OH	H	Et
137		4-OH	H	Et

(Cont.)

Cmp.	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
138		4-OH	H	<i>i</i> -Pr
140		4-C(O)Me	H	Me
145		4-OH	H	Me
149		2,6-diMe-4-OMe	H	Me
147		2,6-diMa4-OMe	H	H
148		4-OH	H	H
	R = -C(O)NHCH(CH ₂ Ph)C(O)NH ₂			
149		2,6-dime-4-OH	H	H
153		4-OH	H	Me
154		4-OMe	H	H
155		4-OH	H	Me

(Cont.)

Cmp.	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
136		4-OMe	H	H
157		4-OH	H	Me
161		3-OH	H	H

y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos